

**Propositions**  
**d'un plan national d'actions**  
**pour**  
**la Maîtrise de la résistance**  
**aux antibiotiques**

Janvier 1999

*Citation suggérée* : Groupe de travail sur la Maîtrise de la résistance aux antibiotiques. Propositions au Secrétaire d'État à la Santé et à l'Action Sociale pour un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques. France. Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice, janvier 1999, 56 p.

*Suggested citation* : Working group on the control of antimicrobial resistance. Proposals to the "Secrétaire d'État à la Santé et à l'Action Sociale" for a national action plan to control the antibiotics resistance. France. Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice, January 1999, 56 p.

**Jacques Drucker**  
Directeur du RNSP,  
Coordonnateur de la mission



Hélène Aubry-Damon

Secrétariat scientifique  
Rapporteur  
Groupe "Surveillance"



Jean Carlet

Rapporteur  
Groupe "Maîtrise et prévention"



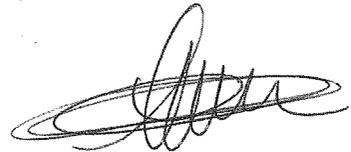
Patrice Courvalin

Coordonnateur  
Groupe "Recherche"



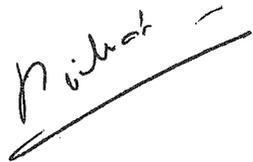
Jean-Claude Desenclos

Coordonnateur  
Groupe "Surveillance"



Didier Guillemot

Rapporteur  
Groupe "Recherche"



Vincent Jarlier

Rapporteur  
Groupe "Surveillance"



Bernard Régnier

Rapporteur  
Groupe "Maîtrise et prévention"



Benoît Schlemmer

Coordonnateur  
Groupe "Maîtrise et prévention"



**Comité de pilotage**

Mme H. AUBRY-DAMON	RNSP	Unité des Maladies Infectieuses
M. N. BOISSEAU	CNEVA	Agence du Médicament Vétérinaire
M. J. CARLET	Hôpital Joseph	Service de Réanimation Polyvalente
M. Y. COQUIN	DGS	Sous-directeur de la Veille Sanitaire
M. P. COURVALIN	Institut Pasteur	CNR des Mécanismes de Résistance aux Antibiotiques
M. JC DESENCLOS	RNSP	Unité des Maladies Infectieuses
M. J. DRUCKER (Président)	RNSP	Directeur
M. D. GUILLEMOT	INSERM	Unité 21
M. V. JARLIER	Hôpital Pitié Salpêtrière	Laboratoire Central de Bactériologie
Mme M. LE QUELLEC-NATHAN	DGS	Bureau VS2
M. B. REGNIER	Hôpital Bichat-Claude Bernard	Service de Réanimation des Maladies Infectieuses
M. B. SCHLEMMER	Hôpital Saint Louis	Service de Réanimation Médicale

**Liste des experts****Groupe I : Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques chez l'homme et l'animal**

Mme A. BRISABOIS	CNEVA Paris	Chef d'Unité Epidémiologie Bactérienne
M. Ch BRUN-BUISSON	Hôpital Henri Mondor	Service de Réanimation Médicale
M. JD CAVALLO	Hôpital d'Instruction des Armées Begin	Laboratoire de Biologie Médicale
M. P. CHAHWAKILIAN	Smithkline Beecham	Directeur de la Stratégie
M. H. CHARDON	Hôpital d'Aix en Provence	Service de Bactériologie Virologie
M. B. DELLAC	Bayer Pharma Santé Animale	Président du Groupe Antibiothérapie
M. JC DESENCLOS	RNSP	Unité des Maladies Infectieuses
Mme GUERIN	CNEVA Lyon	Maître de Conférence en délégation
M. V. JARLIER	Hôpital Pitié Salpêtrière	Laboratoire Central de Bactériologie
M. JL MARTEL	CNEVA Lyon	Directeur
Mme MH NICOLAS-CHANOINE	Hôpital Ambroise Paré	Service de Microbiologie
M. P. SANDERS	CNEVA	Chef du Département du Médicament Vétérinaire et Consommations des Médicaments
Mme C. SERMET	Obs. National des Prescriptions	Service de Pharmacie
Mme M. SINÉGRE	Hôpital Beaujon	Service de Bactériologie-Virologie
M. CJ SOUSSY	Hôpital Henri Mondor	Vaires-sur-Marnes (77)
M. Ph WEBER	Laboratoire d'Analyses Médicales	Service de Pharmacie
Mme V. ZAZEMPA	Hôpital Henri Mondor	

**Groupe II : Maîtrise et prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques**

M. R. AZRIA	Médecin Généraliste	Vetheuil (95)
M. G. BEAUCAIRE	Centre Hospitalier Gustave Dron	Service de Réanimation
M. J. CARLET	Hôpital St Joseph	Service de Réanimation Polyvalente
M. P. CHOUTET	Hôpital de Tours	Service des Maladies Infectieuses
M. R. COHEN	CHI Créteil	Service de Microbiologie
M. JM DECAZES	Hôpital St Louis	Service des Maladies Infectieuses
Mme J. HUCHET	Hôpital St Joseph	Pharmacie
Mme A. LEPOUTRE	DGS	Bureau VS2
Mme C. LE PRIOL	Hôpital du Mans	Service d'Hygiène et d'Epidémiologie Hospitalières
Mme L. MARTY	Hôpital Pitié-Salpêtrière	Laboratoire Central de Bactériologie
M. G. MOULIN	CNEVA	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
M. Y. PEAN	Institut Mutualiste Monsouris	Laboratoire de Microbiologie
M. D. PEYRAMOND	Hôpital de la Croix Rousse	Service des Maladies Infectieuses
M. J. POIRIER	Laboratoire Rhône Poulenc Roher	
M. P. RAVAUD	Hôpital Cochin	Clinique de Rhumatologie
M. B. RÉGNIER	Hôpital Bichat-Claude Bernard	Service de Réanimation des Maladies Infectieuses
Mme C. SAFRAN	Laboratoire Cassenne	Direction Médicale
M. B. SCHLEMMER	Hôpital St Louis	Service de Réanimation Médicale
M. F. TREMOLIERES	Centre Hospitalier	Service de Médecine Interne
M. P. WEINBRECK	CHU Dupuytren	Service des Maladies Infectieuses

**Groupe III : Promotion de la recherche sur la résistance bactérienne aux antibiotiques**

M. L. ABEL	INSERM	U 436
M. A. ANDREMONT	Hôpital Bichat Claude Bernard	Service de Bactériologie
M. PY. BOELLE	INSERM	U 444
M. BRYSKIER	Hœchst Marion Roussel	
M. E. COLLATZ	Université de Paris VI	Labo. de Recherche Moléculaire sur les Antibiotiques
M. P. COURVALIN	Institut Pasteur	CNR des Mécanismes de Résistance aux Antibiotiques
Mme A. CREMIEUX	Faculté de Pharmacie	Laboratoire de Microbiologie
Mme AC CREMIEUX	Hôpital Bichat Claude Bernard	Service de Médecine Interne
M. F. DABIS	INSERM	U 330
M. JF. DESNOTTES	Rhône Poulenc Rorer	Service de Pharmacologie des Antibactériens
M. F. FAGNANI	CEMKA	Président Directeur Général
M. D. GUILLEMOT	INSERM	U 21
M. L. GUTMANN	Université de Paris VI	Labo. de Recherche Moléculaire sur les Antibiotiques
M. JP. LAFONT	INRA	Département de Pathologie Animale
M. R. LECLERCQ	Hôpital de Caen	Laboratoire de Microbiologie
M. M. SANAA	Ecole Vétérinaire	
M. F. TADDEI	Institut Jacques Monod	Laboratoire de Mutagenèse
M. P. TRIEU-CUOT	INSERM	U 411

Secrétariat technique : Elisabeth FERNANDES

## Sommaire

<b>1 - Cadre de la mission</b>	11
<b>2 - Problématique et enjeux de santé publique</b>	13
<b>3 - Méthode</b>	15
<b>4 - Propositions d'actions pour la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques</b>	17
<b>A - Objectifs généraux</b>	17
<b>B - Mise en œuvre des recommandations déjà existantes</b>	17
<b>C - Orientations nouvelles</b>	18
<b>Surveillance</b>	18
1. Propositions générales	18
2. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques	18
3. Surveillance de la consommation des antibiotiques	19
4. Evaluation des pratiques	20
5. Organisation générale et coordination	20
<b>Prévention de la transmission</b>	21
1. A l'hôpital	21
2. En ville	21
3. En santé animale	22
<b>Bon usage des antibiotiques</b>	22
1. A l'hôpital	22
2. En ville	22
3. En santé animale	23
<b>Promotion de la recherche</b>	23
1. Les priorités	23
2. Les moyens	24
<b>5 - Eléments pour le développement d'un plan national d'actions</b>	25
<b>A - Recensement des actions</b>	25
Surveillance	25
Maîtrise	25
Recherche	25
<b>B - Eléments d'orientation pour l'élaboration d'un calendrier prévisionnel de réalisation des actions</b>	26
<b>6 - Conclusions</b>	27
<b>7 - Recommandations</b>	29
<b>8 - Bibliographie</b>	31
<b>9 - Annexes</b>	33
<b>Annexe 1</b> Lettre de mission de M. Bernard Kouchner, Secrétaire d'Etat à la Santé et à l'Action sociale	33
<b>Annexe 2</b> Rapports spécifiques des trois groupes d'experts incluant les propositions du séminaire du 13 janvier 1999	35
<b>Annexe 3</b> Programme du séminaire du 13 janvier 1999 et programme des ateliers	46
<b>Annexe 4</b> Liste des participants au séminaire	48
<b>Annexe 5</b> Recommandations du colloque "The Microbial Threat", Copenhague, sept. 1998	54

**Glossaire des abréviations**

AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
ARH	Agence Régionale d'Hospitalisation
C.CLIN	Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CFES	Comité Français d'Education pour la Santé
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNEVA	Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CNR	Centre National de Référence
COM.MED	Comité du Médicament
CREDES	Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CTIN	Comité Technique National des Infections Nosocomiales
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
DGS	Direction Générale de la Santé
IFSI	Institut de Formation des Soins Infirmiers
IMS	Informations Médicales et Statistiques
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
INSEE	Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
ONPCM	Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments
RNSP	Réseau National de Santé Publique
SNIP	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

## 1 - Cadre de la mission

En juin 1998, un rapport de l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments sur l'usage des antibiotiques en médecine ambulatoire a confirmé leur utilisation inadéquate dans le traitement des infections respiratoires et souligné les conséquences néfastes de l'usage abusif des antibiotiques en termes de développement de résistance bactérienne et de coût pour la société.

A la suite de ce rapport, M. B. Kouchner, Secrétaire d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale, en concertation avec le Ministre de l'Agriculture et de la Pêche, a chargé le Directeur du Réseau National de Santé Publique (RNSP), d'animer un groupe de travail sur les problèmes posés par les phénomènes de résistance bactérienne liés à l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et en santé animale. Le but de cette mission

était de proposer des orientations et des actions susceptibles d'être appliquées dans le cadre d'un plan national visant à la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ce travail devait s'inscrire dans la dynamique européenne initiée fin 1997 sur ce thème par les Directeurs Généraux de la Santé des états membres de l'Union Européenne.

Dans ce contexte, un groupe d'experts pluridisciplinaires représentant la santé humaine et la santé animale a été réuni et coordonné par le RNSP. Ce groupe a participé à la Conférence européenne sur "la menace microbienne" organisée à Copenhague en septembre 1998, par le gouvernement danois, puis s'est mobilisé dans le dernier trimestre de l'année pour élaborer les propositions présentées dans ce rapport.

*Note : Les questions scientifiques liées à la présence de gènes de résistance dans les organismes génétiquement modifiés doivent être approfondies. Ce thème fait déjà parti de l'appel d'offre "Recherche Environnement Santé" du Ministère de l'Environnement. Par ailleurs, un groupe de travail de la Commission du Génie Génétique a été saisi de cette question et doit rendre prochainement ses conclusions. Dans ce contexte, cette question n'a pas été examinée dans le cadre de la présente mission.*

## 2 - Problématique et enjeux de santé publique

Le phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques est aussi ancien que la découverte des premiers antibiotiques. Après un demi siècle d'utilisation des antibiotiques, la résistance à ces molécules est rencontrée couramment parmi les principales espèces bactériennes pathogènes. C'est ainsi que dans les hôpitaux français, la diffusion épidémique des staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) et multirésistants constitue un problème quotidien et difficile de thérapeutique anti-infectieuse. Les entérocoques résistants aux glycopeptides menacent également de se propager dans les hôpitaux français comme aux USA (où 15 à 20 % des entérocoques sont résistants à la vancomycine). En médecine ambulatoire, le traitement des infections de l'oreille moyenne chez l'enfant nécessite une antibiothérapie de plus en plus lourde (fortes doses et parfois administration par voie parentérale) du fait de la diffusion de souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline (35 à 50 % de pneumocoques résistants à la pénicilline en France en 1997). Les mycobactéries tuberculeuses multirésistantes aux antibiotiques sont devenues une cause non négligeable de décès dans le monde et le coût du traitement d'une tuberculose est deux fois plus élevé lorsqu'elle est provoquée par une souche multi-résistante.

Deux facteurs principaux déterminent l'émergence, la multiplication et la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques : **la pression de sélection** exercée par les antibiotiques sur la flore bactérienne et **la transmission intra et inter-espèces** des bactéries résistantes ou des gènes de résistance. Un antibiotique peut sélectionner la résistance à plusieurs autres antibiotiques, amplifiant ce phénomène. **Par conséquent, le bon usage des antibiotiques et la lutte contre la transmission inter-humaine ou inter-espèces des bactéries résistantes sont les éléments fondamentaux de tout programme de maîtrise de la résistance aux antibiotiques.**

Le rapport sur les antibiotiques de l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments (ONPCM) a montré une augmentation croissante des ventes d'antibiotiques utilisés en pratique de ville (de 2,6 % en valeur et par an) ces cinq dernières années. Ainsi, 80 % des antibiotiques sont utilisés en ville dont près de la moitié sont prescrits (30 millions de prescriptions antibiotiques par an)

pour le traitement des infections des voies respiratoires d'étiologie majoritairement virale. *La mise à disposition des médecins prescripteurs de tests diagnostiques rapides aurait certainement un impact important sur le changement de comportement vis à vis de l'utilisation des antibiotiques dans ces infections.* Seulement 20 % des antibiotiques sont utilisés à l'hôpital : la pression de sélection y est cependant très importante en raison du grand nombre de malades traités (40 % des malades hospitalisés reçoivent un antibiotique), souvent par des antibiotiques à large spectre. La transmission de bactéries y est en outre facilitée du fait du rapprochement des patients hospitalisés. *Le renforcement des mesures d'hygiène et des procédures d'isolement doit permettre de prévenir les infections nosocomiales et la transmission inter-humaine des bactéries résistantes à l'hôpital* (en mai 1996, le taux de prévalence des infections nosocomiales était de 8 à 10 % pour un coût annuel de l'ordre de 2 à 5 milliards de francs).

Chez l'animal, l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique, en métaphylaxie ou comme facteurs de croissance est susceptible de retentir sur la résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes pour l'homme et nécessite donc d'être prise en compte dans un programme de maîtrise de la résistance.

Il est à noter que le phénomène de résistance aux antibiotiques progresse plus rapidement que le développement de nouveaux antibiotiques dont aucune famille réellement nouvelle n'a été mise à disposition de la thérapeutique anti-infectieuse depuis 20 ans. En outre, les antibiotiques ne sont pas des médicaments comme les autres car ils agissent aussi sur un tiers, la bactérie. Les résistances ont un support génétique. A ce titre, l'exposition aux antibiotiques d'une population (humaine, animale et végétale) risque d'avoir des conséquences sur une autre population non encore exposée et sur les générations futures. **Au total, la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue aujourd'hui une menace pour la Médecine moderne et la Santé Publique. Elle nécessite la mise en place urgente de programmes nationaux d'actions à court, moyen et long terme, coordonnés au plan international, avant que la situation ne conduise à des impasses thérapeutiques irréversibles.**

### 3 - Méthode

La méthodologie qui a abouti aux propositions contenues dans ce rapport a reposé en premier lieu sur une expertise technique collective suivie dans un second temps d'une consultation large de professionnels de santé humaine et animale du secteur public et privé, concernés par l'utilisation et la fabrication des antibiotiques ainsi que la maîtrise de la résistance. Une recherche bibliographique active a été réalisée à partir des fonds documentaires de chacun des participants aux groupes de travail. Les recommandations validées mais non encore diffusées publiquement (100 Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) 1999 ; Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses, Agence du Médicament 1999) ont été mis à la disposition de chaque expert. Le calendrier ci-dessous résume la progression de l'expertise mise en œuvre pour aboutir à ce rapport :

- Septembre 1998, constitution d'une cellule opérationnelle de coordination de la mission d'expertise au sein du Réseau National de Santé Publique (RNSP) et participation d'une délégation française (30 personnes) aux travaux de la Conférence européenne sur "la menace microbienne" organisée à Copenhague.
- Octobre 1998, réunion d'un groupe de 55 experts français au décours de la Conférence de Copenhague. Constitution d'un comité de pilotage, chargé d'animer la réflexion, de coordonner des groupes de travail et d'élaborer un rapport de mission pour le Ministre chargé de la Santé.
- Octobre à décembre 1998, travail des experts en trois groupes pluridisciplinaires afin d'élaborer des propositions d'action sur les thèmes suivants :
  - Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de leur consommation chez l'homme et l'animal ;
  - Maîtrise et prévention de la résistance ;
  - Promotion de la recherche sur la résistance.
- Le 13 Janvier 1999, le RNSP organise un séminaire de synthèse de l'expertise collective, d'une journée, destiné à présenter les travaux des groupes thématiques, à en débattre en ateliers et à définir les orientations d'un plan coordonné de maîtrise de la résistance bactérienne. Ce séminaire est ouvert aux professionnels (*médecins généralistes, pédiatres, infectiologues, réanimateurs, hygiénistes, pharmaciens, microbiologistes et chercheurs...*), institutions et organismes du secteur de la santé concernés par les problèmes de la résistance bactérienne aux antibiotiques (*Agence du Médicament, ANAES, ARH, C.CLIN, CFES, CNAMTS, CNR, CTIN, CNOM, CNOP, CNEVA, DGAL, DGS, INRA, INSERM, ONERBA, ONPCM, RNSP, SNIP*).
- Fin janvier 1999, les conclusions des travaux des groupes thématiques et du séminaire sont rédigées sous forme d'un rapport au Ministre chargé de la Santé, contenant les éléments pour la mise en forme d'un plan national d'actions pour la maîtrise de la résistance aux antibiotiques.

## 4 - Propositions d'actions pour la maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques

### A - Objectifs généraux

- Réduire l'incidence des infections à bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier ;
- Réduire l'incidence des infections à bactéries pathogènes résistantes chez l'enfant ;
- Optimiser l'utilisation des antibiotiques en médecine de ville et à l'hôpital et notamment éliminer les prescriptions inappropriées d'antibiotiques ;
- Traiter les maladies infectieuses bactériennes au meilleur rapport coût/bénéfice ;
- Eviter tout impact de l'usage des antibiotiques en santé animale sur l'antibiorésistance chez l'homme ;
- Informer le grand public de l'importance et des déterminants des problèmes liés à la résistance aux antibiotiques ;
- Promouvoir la formation médicale initiale et continue ;
- Convaincre les acteurs de santé de la nécessité de faire face activement au phénomène de résistance, par un large programme de santé publique ;
- Promouvoir l'application des mesures de maîtrise et de prévention ;
- Développer une collaboration avec le "Réseau de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles" de la Communauté Européenne ;
- Promouvoir la recherche sur la résistance bactérienne et soutenir un programme multidisciplinaire mobilisant les organismes et les laboratoires de recherche.

### B - Mise en oeuvre des recommandations déjà existantes

Il est proposé de mettre en œuvre un plan national d'actions fondé en premier lieu sur l'application volontariste des référentiels déjà établis et des recommandations existantes, notamment :

- Bon usage des antibiotiques à l'hôpital, Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) 1996 ;
- Programme national de maîtrise de la diffusion des BMR, CTIN déc.1998 ;
- 100 Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, chapitres *Surveillance de la résistance et Prévention de la diffusion des BMR*, CTIN 1999 ;
- Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses, Agence du Médicament 1999.

La mise en œuvre de ces recommandations implique une stratégie nationale active pour leur diffusion et leur promotion auprès des professionnels de santé.

## C - Orientations nouvelles

### Surveillance

**La surveillance a pour objectif de détecter (et d'alerter sur) l'émergence de nouvelles résistances et de décrire et d'analyser la diffusion des résistances déjà connues.**

Les informations issues de la surveillance doivent permettre de mesurer l'importance du problème et d'en suivre l'évolution, d'organiser la prescription des antibiotiques de la manière la plus rationnelle et d'évaluer l'impact des mesures prises. **Pour atteindre ces objectifs, il convient de disposer de données fiables et dynamiques à la fois sur la résistance bactérienne aux antibiotiques et la consommation des antibiotiques.** Les données de surveillance seront aussi très utiles pour orienter les activités de recherche.

#### 1. Propositions générales

La surveillance ne peut pas être un simple sous-produit des données issues des laboratoires et des pharmacies. Elle répond à des objectifs et des problématiques spécifiques qui nécessitent de collecter des données microbiologiques, cliniques et épidémiologiques pertinentes. La surveillance, définie dans le cadre des actions de maîtrise de la résistance, doit être continue, pérenne et être orientée prioritairement sur leurs cibles :

- celle de l'établissement hospitalier, en relation avec la politique de l'utilisation locale des antibiotiques, en s'appuyant sur les systèmes d'information hospitaliers ;
- celle de la médecine ambulatoire en fonction des orientations d'un programme national de maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Il est proposé de :

- Centrer les actions de surveillance sur l'estimation de l'incidence de certaines infections ou syndromes qui génèrent une importante prescription d'antibiotiques (infections ORL, bronchite aiguë, cystite...).
- Etablir un lien entre la surveillance de la résistance aux antibiotiques et le suivi de la consommation des antibiotiques, ce qui implique une approche multidisciplinaire et une collaboration des différents acteurs et institutions.
- Favoriser le développement en France du "Data Base Linkage" existant depuis plusieurs années au Canada et en Angleterre et associant des données sur la morbidité vérifiée, à la fois des patients hospitalisés et non hospitalisés, à des données prospectives continues sur la consommation des médicaments et la résistance aux antibiotiques, et ce pour un échantillon géographiquement défini. Ceci permet, d'une part de surveiller

la consommation, la mortalité et la résistance, et d'autre part de détecter d'éventuels effets secondaires dans la communauté d'une politique d'utilisation raisonnée des antibiotiques.

- Utiliser le développement de l'informatisation des pharmacies et des cabinets médicaux et le Réseau Santé Sociale (carte Sésam-Vitale 2).
- Organiser un retour d'information régulier et pertinent vers les professionnels de santé et les producteurs de données.
- Inclure dans un plan de surveillance la mise en œuvre de procédures d'alerte souples et transparentes lors de l'émergence de nouvelles résistances en liaison notamment avec le signalement obligatoire des infections nosocomiales.
- Renforcer, par des investigations épidémiologiques, la capacité de réponse aux alertes des pouvoirs publics et des acteurs de santé.

#### 2. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Les propositions suivantes concernent les bactéries humaines d'origine communautaire et nosocomiale, et les bactéries animales. Une distinction basée sur l'origine communautaire ou nosocomiale semble plus pertinente qu'entre ville et hôpital, en raison du nombre élevé, mais mal apprécié, d'infections nosocomiales prises en charge en ville (du fait de la diminution de la durée moyenne de séjour à l'hôpital) et, inversement, du nombre élevé d'infections communautaires traitées à l'hôpital.

##### **2.1 Résistance bactérienne chez l'homme**

a) Propositions communes

- Collecter trois types d'informations qui concernent : (a) la résistance des principales espèces d'intérêt médical aux principaux antibiotiques, (b) la résistance des bactéries isolées d'infections définies et documentées et (c) les bactéries multirésistantes.
- Inciter les réseaux de surveillance à utiliser la même méthodologie, telle que celle définie au sein des réseaux participants à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : définitions de cas, dédoublement (événement unique) et données minimales communes (variables).
- Intégrer dans le cahier des charges des Centres Nationaux de Référence (CNR), leur contribution à la surveillance (et à l'alerte) de la résistance aux antibiotiques.

- Explorer la faisabilité d'un financement conjoint par l'industrie d'une part et les pouvoirs publics (Ministère de la santé, Institut de Veille Sanitaire (InVS)... ) d'autre part, de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, selon une procédure transparente garantie par un cahier des charges clair et précis.
- Développer des mesures incitatives pour la mise en place de la surveillance de la résistance bactérienne et de la consommation des antibiotiques dans les établissements hospitaliers : équipement et application informatique à visée non seulement comptable mais aussi épidémiologique, développement et application des critères d'accréditation sur ce thème par l'Agence Nationale d'Accréditation de l'Évaluation en Santé (ANAES), budget de fonctionnement par des points ISA-ARH, formation continue (cotation en "points formation") et redéploiement de ressources dans la prévention et la surveillance.

#### b) Surveillance des infections d'origine communautaire

- **Organiser un réseau sentinelle de laboratoires d'analyses médicales (LAM) associés à leurs correspondants médecins libéraux, selon un maillage et une représentativité géographique adéquats.** Le point de départ de la surveillance menée par ce réseau doit être non seulement les cas d'infections bactériologiquement documentés, mais aussi la pathologie infectieuse amenant à consulter. Ce réseau devra recueillir de manière systématique et continue des données bactériologiques et cliniques pertinentes pour les objectifs de cette surveillance. Ceci implique des ressources et des conditions spécifiques afin que les médecins prescripteurs soient, dans un cadre et pour des périodes de temps parfaitement définies, libérés de certaines dispositions réglementaires, recommandations spécifiques restrictives des conférences de consensus et références médicales.
- **Développer une surveillance de la résistance pour certaines infections communautaires graves conduisant à l'hospitalisation : bactériémies (d'origine urinaire, abdominale et respiratoire) et infections des séreuses.** Cette surveillance hospitalière, qui renseigne sur la résistance acquise des bactéries d'origine communautaire, peut s'intégrer dans les réseaux hospitaliers de surveillance existants.

#### c) Surveillance des infections d'origine nosocomiale

- **Renforcer la surveillance nationale pérenne et continue (annuelle) de l'incidence des BMR et de l'incidence des résistances bactériennes dans les bactériémies nosocomiales** en utilisant la méthodo-

logie de base et les indicateurs recommandés par le CTIN, les Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLINs) et l'ONERBA (ex : taux / 100 patients ou / 1000 jours d'hospitalisation). La surveillance des BMR et des bactériémies nosocomiales repose sur les réseaux de microbiologie des 5 CCLINs qui devront mener à bien la mise en commun de leurs données.

- Développer en collaboration avec les réseaux hospitaliers de surveillance, les CCLINs et l'InVS une étude de faisabilité sur la pertinence de la surveillance de la résistance aux antibiotiques des infections urinaires nosocomiales et des infections profondes du site opératoire.

## 2.2 Résistance bactérienne chez l'animal

- **Renforcer la surveillance continue (annuelle) et pérenne des pathogènes par filière (animaux malades).**
- **Renforcer la surveillance continue (annuelle) et pérenne des agents des zoonoses (*Campylobacter...* en utilisant les salmonelles comme modèle) par filière (animaux malades et sains) en développant une collaboration entre médecins et vétérinaires.**
- **Développer des plans de surveillance spécifique coordonnés, en particulier dans les abattoirs, en définissant des bactéries indicatrices ou sentinelles d'intérêt en santé publique (*Campylobacter, Escherichia coli...*).**
- Évaluer la pertinence d'une surveillance des effluents des élevages et de l'aquaculture.

## 3. Surveillance de la consommation des antibiotiques

Cette surveillance devra s'effectuer de manière spécifique à chaque secteur - Ville-Hôpital-Santé animale -, du fait des caractéristiques propres des pratiques dans ces différents secteurs de la santé.

Il est proposé de **renforcer le rôle de l'ONPCM créé à l'Agence du Médicament**. Il convient, en particulier, que cet organisme définisse une politique scientifique à moyen et long terme du suivi de la consommation des antibiotiques. Ceci implique **la création d'un groupe de travail permanent sur les antibiotiques**, qui aura pour objectifs de développer et structurer un programme d'observation de la consommation des antibiotiques qui ne soit pas seulement fondé sur les données de l'industrie. Cette observation reposera sur des indicateurs standardisés. Cette politique prospective implique que l'observatoire dispose d'une expertise

technique et de moyens et qu'il soit en relation étroite avec le dispositif de surveillance de la résistance.

### 3.1 Consommation en médecine de ville

- Maintenir les enquêtes de l'Institut National des Statistiques et Etudes Economiques (INSEE) nationales et décennales sur la santé et les soins médicaux et les enquêtes du Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES), à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).
- Utiliser, en complément, les données fournies par le système de surveillance privé d'enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) (IMS - DOREMA) débutée en 1965, en s'assurant de la transparence de sa méthodologie et de l'existence de méthodes d'évaluation.
- Disposer d'informations sur la consommation par pathologie, âge et indication et leur évolution dans le temps.

### 3.2 Consommation à l'hôpital

- **Inciter à la standardisation de la surveillance des consommations**, en utilisant trois niveaux de surveillance, suivant les moyens dont disposent les pharmacies hospitalières :
- **Niveau 1 : tous** les antibiotiques **distribués** aux services cliniques de l'hôpital, en stratifiant selon les services de médecine, chirurgie, réanimation, long et moyen séjour et pédiatrie, exprimés en doses définies journalières (DDJ).
- **Niveau 2 : certains** antibiotiques en **prescription-dispensation nominative** pour tous les patients de l'hôpital en dose prescrite journalière (DPJ).
- **Niveau 3 : tous** les antibiotiques en **prescription-dispensation nominative**, donc dispensés pour tous les patients de l'hôpital en DPJ.
- **Renforcer les Comités du Médicament (COM.MED)**, en précisant leurs missions et modalités de fonctionnement dans une circulaire du type de celle des CLINs (Circulaire Direction Générale de la Santé (DGS) n°17 du 19.04.95), en tenant compte des critères d'évaluation et d'accréditation de l'ANAES.
- Développer des mesures incitatives pour la mise en place de la surveillance de la consommation des antibiotiques dans les établissements hospitaliers.
- **Réaliser des audits sur l'observance des recommandations.**

### 3.3 Consommation en santé animale

- Promouvoir auprès de l'Agence du Médicament Vétérinaire **la création d'un observatoire national de la consommation des antibiotiques en santé animale.**
- Promouvoir des enquêtes épidémiologiques sur la prescription des antibiotiques par filière et par indication, en thérapeutique vétérinaire.
- **Mettre en place une surveillance continue des antibiotiques utilisés en métaprophyllaxie, en thérapeutique et comme facteurs de croissance** afin d'obtenir le tonnage d'antibiotiques utilisés par an, par classe antibiotique, par filière.

## 4. Evaluation des pratiques

- Développer des études spécifiques concernant les échecs thérapeutiques liés à l'émergence ou à la sélection de résistances bactériennes. Inclure l'analyse de ces échecs dans la constitution des dossiers de demande d'AMM ou des dossiers de demande de nouvelles indications. Selon le résultat de ces études, il conviendra de proposer la mise en œuvre d'une **surveillance d'indicateurs des échecs thérapeutiques des antibiotiques.**
- Contribuer à **développer une aide à la prescription des antibiotiques dans chaque établissement hospitalier**, par la diffusion auprès du COM.MED, du CLIN et des services cliniques (en individualisant les services de médecine, réanimation, chirurgie, long et moyen séjour et pédiatrie) de tableaux annuels d'informations sur :
  - la distribution de tous les antibiotiques en DDJ fournis par la pharmacie de l'hôpital avec les indicateurs d'activité médicale pour chaque service
  - la sensibilité aux antibiotiques des principales espèces d'intérêt médical, en fonction de leur caractère communautaire ou nosocomial et de leur site d'isolement, fournis par le service de bactériologie.
- **Inciter au respect de la procédure de prescription nominative réglementaire pour tous les antibiotiques (selon l'arrêté du 9 Août 1991) à l'hôpital** lorsque l'informatisation du circuit de dispensation-prescription dans les centres hospitaliers sera effective. Elle permettra de comparer les profils de prescription et de résistance bactérienne par spécialité, y compris en pédiatrie.

## 5. Organisation générale et Coordination

La surveillance de la résistance aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques n'a de sens que dans le

cadre des objectifs de maîtrise de la résistance, du bon usage et des actions concrètes d'aide à la prescription. Elle doit reposer sur une approche pragmatique et multidisciplinaire, sur les réseaux et les outils existants tant au niveau de la médecine de ville, hospitalière que vétérinaire, et sur les structures existantes (CNR, COM.MED, CLINs, C-CLINs, Agences de sécurité et de veille sanitaire) avec l'implication de l'industrie pharmaceutique. Selon les objectifs précis définis à chacun de ces outils ou réseaux, il conviendra le cas échéant, de les étoffer ou de les compléter pour qu'ils répondent à un cahier des charges technique minimum, et adoptent une méthodologie commune appropriée. La représentativité des réseaux devra aussi être prise en compte dans les cahiers des charges.

**Les objectifs de santé publique à long terme et la nécessaire pérennité de la surveillance rendent indispensable une coordination nationale de l'activité de ces réseaux et structures.** Cette coordination doit impliquer les acteurs de terrains, les représentants des réseaux existants et les structures dépendantes du Ministère chargé de la santé. Elle doit aussi assurer un retour régulier et fréquent de l'information aux producteurs sous une forme adaptée. Ces orientations nécessiteront un engagement financier à long terme pour participer au développement de l'action des agences concernées et des réseaux existants ou à créer.

### **Prévention de la transmission**

La maîtrise de la résistance bactérienne est un travail au long cours et nécessite des actions concertées. La prévention de la transmission croisée et la réduction de la pression de sélection par un usage approprié des antibiotiques qui en sont les deux composantes, doivent s'exercer de manière conjointe, bien que différenciée, tant en médecine humaine, à l'hôpital comme en ville, que dans le domaine de la santé animale.

Les propositions retenues s'appuient largement sur des recommandations existantes, pour la plupart récentes ou récemment mises à jour, mais actuellement encore souvent inappliquées, du fait de freins multiples.

Elles doivent être fondées en premier lieu sur l'application volontariste des référentiels établis et sur le développement de programmes de mise en œuvre des recommandations existantes, grâce aux moyens qui y seront alloués.

#### **1. A l'hôpital**

**Elle repose sur l'application du programme élaboré par le CTIN et les C-CLINs.**

Ce programme implique l'ensemble des acteurs hospitaliers (administratifs, para-médicaux, médecins) et insiste sur le rôle opérationnel dévolu aux unités d'hygiène dans la lutte contre la transmission des BMR :

- Alertes,
- Dépistage, information médicale disponible aux admissions,
- Signalisation, procédures de signalement pour les services "extérieurs", en cas d'examen ou de transfert,
- Précautions d'hygiène spécifiques pour les malades porteurs de BMR, en sus des précautions standard applicables à tous les patients (architecture : un lavabo à usage médical par chambre..),
- Formation initiale, information et éducation continue de tous les professionnels de santé,
- Information des malades et de leurs familles pour assurer leur compréhension et leur adhésion aux mesures préconisées.

La maîtrise de la résistance bactérienne par la prévention de la transmission (de même que par la promotion du bon usage des antibiotiques - cf infra) doit être considérée comme une priorité institutionnelle. A ce titre, les ARH devraient s'assurer de sa prise en compte dans les contrats d'objectifs et de moyens passés avec les établissements hospitaliers. Par ailleurs, la démarche d'accréditation devrait être utilisée comme moyen d'incitation à la mise en œuvre d'une politique de maîtrise de la résistance bactérienne au sein des établissements.

**Le développement d'équipes opérationnelles d'hygiène hospitalière** affectées d'un personnel médical et infirmier spécifique est indispensable.

#### **2. En ville**

##### ***2.1 Limitation de la transmission des infections chez l'enfant de moins de 2 ans***

La France, contrairement à d'autres pays européens, admet l'entrée précoce en crèche, dès l'âge de trois à quatre mois. A cet âge, les nourrissons sont particulièrement vulnérables à l'infection, du fait de la perte de la protection conférée par les anticorps maternels, de leur propre immaturité immunitaire et de la facilité avec laquelle ils sont l'objet de la transmission d'agents infectieux. Les jeunes enfants gardés en collectivité sont donc plus fréquemment colonisés par des bactéries potentiellement pathogènes ; ils sont plus souvent infectés (risque d'infections ORL en particulier des otites multiplié par 2 à 3), et reçoivent environ quatre fois plus d'antibiotiques que les enfants bénéficiant d'autres modes de garde. En conséquence, les bactéries responsables des infections dans cette population sont

plus volontiers résistantes aux antibiotiques. **La fréquentation précoce des crèches est donc déterminante dans l'épidémiologie des maladies infectieuses du nourrisson et dans la dissémination de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, telles que le pneumocoque.**

Il est souhaitable, pour assurer une maîtrise des résistances bactériennes en ville, de prendre en compte de telles données épidémiologiques et :

- **d'étudier et encourager les alternatives permettant de retarder l'âge de l'entrée en collectivité vers 18 mois**, où les risques sont moindres (congé parentaux prolongés, possibilités de garde des nourrissons par des nourrices agréées...)
- **de renforcer les mesures d'hygiène en crèche** notamment grâce à l'élaboration d'un texte de recommandations par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF).

### **2.2 Limitation de la transmission dans les collectivités de personnes âgées**

Bien que moins bien documentée que l'épidémiologie infectieuse du jeune enfant, la transmission d'infection à bactéries résistantes pourrait être fréquente dans les collectivités de personnes âgées et devrait être explorée.

### **3. En santé animale**

La prévention de la transmission bactérienne doit reposer sur :

- l'amélioration de l'hygiène dans les élevages par la formation des éleveurs au respect des mesures d'hygiène,
- la limitation dans les abattoirs, par tous moyens appropriés, de la contamination des viandes par les bactéries,
- l'information de la population sur l'importance des mesures d'hygiène applicables aux animaux de compagnie.

## **Bon usage des antibiotiques**

Il a pour but de ralentir l'émergence de la résistance aux antibiotiques.

### **1. A l'hôpital**

- **Application de la recommandation n° 58 des "100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales" CTIN 1999 et des recommandations sur "le bon usage des antibiotiques à l'hôpital" ANDEM 1996, comme une exigence formelle de santé publique.** L'application de ces recommandations doivent permettre de :

- Promouvoir le bon usage des antibiotiques (choix, suivi, information, recommandations, restrictions, conseil "sur mesure"),
- Suivre les consommations et leurs relations avec l'épidémiologie locale et les données cliniques,
- Optimiser les dépenses, et permettre, à terme, un retour sur investissement.

Les outils de cette politique sont :

- **Le développement rapide et indispensable des systèmes d'information (ce qui passe par une informatisation élargie) pour assurer la veille pharmaco-épidémiologique** et les interfaces entre microbiologie et pharmacie, données cliniques, et données médico-administratives.
- **La sensibilisation et la formation continue obligatoire**, sur les déterminants et les enjeux de la résistance bactérienne et le bon usage des antibiotiques, de l'ensemble des personnels de santé :
  - Administratifs, soignants, étudiants hospitaliers, résidents, internes et assistants, cliniciens, microbiologistes et pharmaciens hospitaliers.
- **Le renforcement de la formation initiale des médecins** sur les thérapeutiques anti-infectieuses,
- **Le renforcement des COM.MED** légitimé par des textes réglementaires définissant leur rôle et leurs pouvoirs au sein de l'institution hospitalière et par la création d'une sous-commission des anti-infectieux sous l'égide du COM.MED,
- **L'application effective de la réglementation relative à la pharmacie hospitalière et à la prescription nominative des antibiotiques**, par la mise à disposition des moyens nécessaires (développement d'une prescription informatisée, des systèmes d'aide à la prescription au lit du malade...),
- **La mise en place d'équipes opérationnelles clinico-microbiologiques susceptibles d'exercer un rôle de référent et de conseil pour l'utilisation appropriée individualisée des antibiotiques auprès du malade,**
- **La réalisation d'audits et d'évaluations des pratiques**, des stratégies et de leur impact,
- L'organisation d'un retour d'information régulier et adapté concernant l'évolution des pratiques, vers les professionnels de santé et producteurs de données.

### **2. En ville**

Application prioritaire des recommandations de l'Agence du Médicament sur l'"antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires

**basses**". Elles doivent permettre de moins prescrire et de mieux prescrire, du fait de :

- L'abstention dans les pathologies présumées virales (rhinopharyngites, bronchites aiguës du sujet sain),
- La restriction de l'antibiothérapie aux seules angines streptococciques démontrées par un test de diagnostic rapide (TDR).

L'application de ces recommandations doit s'associer à un encouragement à l'application des autres recommandations existantes (Infection urinaire, ANDEM 1996 et autres conférences de consensus en prophylaxie et thérapeutique anti-infectieuse).

Les outils à mettre en place pour moins prescrire et mieux prescrire les antibiotiques sont :

- **Une communication active et adaptée au grand public, relayée par les professionnels de santé** et menée avec l'aide de professionnels de la communication, visant à le sensibiliser aux enjeux de la résistance, à la nécessité de modifier certains comportements et à l'acceptation de stratégies de prise en charge novatrices, sans altérer la confiance des praticiens et du grand public (tout particulièrement des parents d'enfants en bas âge),
- Le renforcement de la formation aux enjeux de la résistance bactérienne et au bon usage des antibiotiques, dans le cadre des programmes de Formation Médicale Continue (FMC),
- **Le renforcement du contrôle de la publicité sur les antibiotiques,**
- **Le développement d'une politique de "visites médicales" confraternelles non liées à l'industrie pharmaceutique,**
- Le développement de référentiels et de recommandations officielles dans les domaines non encore abordés (sinusites, états grippaux...),
- L'élaboration et la large diffusion d'une compilation des principales recommandations, en matière d'utilisation des antibiotiques, facilement accessible au cabinet du prescripteur (notamment par voie télématique),
- **L'amélioration de l'environnement de la prescription permettant une meilleure application des recommandations sur le bon usage des antibiotiques en pratique courante :**
  - par le développement et la mise à disposition de TDR, utilisables au cabinet du praticien,
  - par la prise en charge par la collectivité, de manière urgente, des TDR du streptocoque A dans

**l'angine aiguë. Ces TDR pourraient servir d'outils et de "levier" pour la promotion rapide de nouveaux comportements diagnostiques et thérapeutiques,**

- par le non remboursement des médicaments prescrits hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et hors Références Médicales Opposables (RMO).

### **3. En santé animale**

- **Réduire, en fonction de l'évaluation des risques, l'impact sur l'antibiorésistance chez l'homme, de l'usage des antibiotiques en santé animale.**

En s'appuyant sur les outils suivants :

- La formation des techniciens d'élevage et des éleveurs à l'antibiorésistance et au problème de l'utilisation des antibiotiques,
- La promotion du recours au diagnostic de laboratoire et à l'utilisation des tests de sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme),
- La promotion de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques,
- L'élaboration et diffusion active de recommandations de bonne pratique de l'antibiothérapie,
- Le renforcement du rôle des vétérinaires dans la prescription des antibiotiques,
- La révision des conditions d'attribution des plans sanitaires d'élevage (PSE),
- Le renforcement des contrôles de la prescription et de la détention des médicaments : l'encadrement, en particulier, de la prescription des molécules à usage humain.

### **Promotion de la recherche**

Une politique cohérente visant à contrôler la résistance aux antibiotiques prend le risque de devenir rapidement inopérante si elle ne s'associe pas à une recherche active : **l'intervention est indissociable des activités de recherche.**

Celles-ci doivent prendre en compte les différents niveaux de la question (génétique, cellulaire, clinique, épidémiologique, écologique, voire sociologique) et doivent impérativement faire l'objet de projets pluridisciplinaires (*in silico, in vitro, in vivo / chez l'homme, chez l'animal, chez les plantes et dans les écosystèmes*).

#### **1. Les priorités**

Il est prioritaire de promouvoir rapidement des recherches visant à :

- Décrire et analyser l'exposition des populations aux antibiotiques et les résistances bactériennes (humaines, animales, plantes),
- Mesurer les conséquences de la résistance, en termes de mortalité et de morbidité et de coût économique,
- Définir, mettre en place et évaluer les stratégies d'intervention pour contrôler la résistance bactérienne,
- Prédire les stratégies optimales d'utilisation des antibiotiques prenant en compte à la fois le risque de sélection de la résistance bactérienne et l'efficacité clinique des antibiotiques.

Par ailleurs, les aspects suivants de la recherche destinée à contrôler la résistance doivent être soutenus :

- Etude des conditions d'apparition et anticipation de l'émergence des résistances bactériennes aux antibiotiques (au niveau de la bactérie, de l'individu et des populations),
- Compréhension de la circulation des bactéries (pathogènes et commensales) et des résistances au sein et entre les écosystèmes et sa perturbation par les antibiotiques : dynamique de transmission inter-individuelle et inter-espèce des gènes de résistance et des bactéries résistantes et celle intra et inter-spécifique des gènes de résistance au sein des procaryotes.

*Ces deux points doivent notamment prendre en compte l'influence de l'environnement et de l'adaptabilité du génome.*

- Promotion de la recherche (conception, développement, évaluation) sur les tests rapides de diagnostic et de

détection-prédiction de la résistance ainsi que sur les nouvelles approches anti-infectieuses (vaccination, antipathogénicité et antibiotiques s'adressant à des cibles inexplorées),

- Etude des déterminants sociologiques et psychologiques de la "résistance" aux modifications des comportements de prescription et d'utilisation des antibiotiques.

## **2. Les moyens**

Il est indispensable que ces recherches soient promues et soutenues par l'ensemble des administrations concernées par ces questions : ministères de l'Environnement, de l'Agriculture, de la Santé, de la Recherche et de l'Industrie. Il est urgent que des moyens spécifiques soient mis à disposition pour ces recherches. Pour cela toutes les pistes suivantes doivent être explorées :

- Appels d'offre spécifiques ;
- Fléchage prioritaire dans le Programme Hospitalier de Recherche Clinique ;
- Intégration de ces questions dans la réévaluation à trois ans des médicaments par la Commission de Transparence de l'Agence du Médicament ;
- Incitation au regroupement des moyens publics, industriels, de la recherche "académique" (Hôpital - Université - Grands Instituts de Recherche) voire des organismes d'assurance maladie ;
- Collaboration entre des équipes de recherche européennes ; thématique spécifique dans le prochain programme de recherche européens BIOMED.

## 5 - Éléments pour le développement d'un plan national d'actions

### A - Recensement des actions

#### Surveillance

- a. Développer la **surveillance** de la résistance chez l'homme par rapport aux objectifs de maîtrise : conforter et améliorer les réseaux existant et les CNR.
- b. Créer un **réseau sentinelle** de laboratoires d'analyses médicales et de médecins correspondants.
- c. Mettre en place une **procédure d'alerte** souple et transparente lors de l'émergence de nouvelles résistances en liaison avec le signalement obligatoire des infections nosocomiales.
- d. Renforcer l'**Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments** et étendre son champ d'études à l'hôpital.
- e. Renforcer et inscrire les missions des **COM.MED** dans un texte réglementaire.
- f. Développer des **mesures incitatives** : réinvestissement, accréditation, contrats d'objectifs (hôpitaux-ARH)
- g. Développer une **collaboration entre les médecins et les vétérinaires pour la surveillance de la résistance des zoonoses bactériennes**, importantes en Santé Publique, dans toutes les filières.
- h. Inciter l'Agence du Médicament Vétérinaire à la **création d'un observatoire national de la consommation des antibiotiques**.

#### Maîtrise

- a. Prévenir la **diffusion des BMR à l'hôpital** par l'application du programme CTIN-C-CLIN.
- b. Prévenir la **transmission des bactéries pathogènes résistantes chez les enfants** de moins de 2 ans en ville, en encourageant des alternatives au recours pré-

coce aux crèches et en renforçant les mesures d'hygiène en crèche.

- c. Promouvoir le **bon usage des antibiotiques à l'hôpital** selon les recommandations de l'ANDEM 1996.
- d. Promouvoir le **bon usage des antibiotiques en ville** :
  - Par l'application des recommandations :
    - sur l'"**antibiothérapie** par voie générale en pratique courante : **infections ORL et respiratoires basses**" (Agence du Médicament 1999).
    - sur le traitement des **infections urinaires** (ANDEM 1996).
  - Par la promotion de l'utilisation du test de diagnostic rapide des angines streptococciques au cabinet des praticiens.
  - Par le contrôle de la publicité sur les antibiotiques.
- e. Assurer en médecine vétérinaire et en élevage, la maîtrise et la qualité de la prescription, de la dispensation et de l'utilisation des antibiotiques, tout particulièrement des classes d'antibiotiques utilisés en médecine humaine.

#### Recherche

- a. Promouvoir la **recherche pharmaco-clinique, pharmaco-épidémiologique** (exposition des populations...), socio-économique (coût social et financier...) et en santé publique (impact en termes de mortalité, morbidité...) ainsi que la recherche sur les stratégies d'utilisation des antibiotiques et sur les nouvelles approches anti-infectieuses.
- b. Soutenir la **recherche microbiologique fondamentale**, sur l'émergence des résistances et la dynamique de la transmission de la résistance.
- c. Promouvoir la **recherche sur les tests rapides de diagnostic, de détection-prédiction de la résistance (innovation)**.

## B - Eléments d'orientation pour l'élaboration d'un calendrier prévisionnel de réalisation des actions

	Actions	Typologie des actions	Site	Contraintes	Estimation du coût financier	Mise en œuvre	Modalité
Surveillance	a. surveillance	D, R	C, H, I, N	H, M, O	M	1	1
	b. réseau sentinelle	R	C, E	F, O	M	1	1
	c. alerte	R	C, H et N	C, O	N	1	1
	d. ONPCM	R	C, H et N	F, H, M	I	2	1
	e. COM.MED	R	H, L	H, M, O	M	1	1
	g. collaboration med.vét.	D	I, N	C, O	M	1	1
Maîtrise	a. diffusion/hôp.	D, E, F	H, N	C, F, H, M, O	I	1	2
	b. diffusion/ville	E, F, R	C, N	C, F	?	3	2
	c. bon usage/hôp.	D, F, R	H, N	F, H, M, O	I	2	1
	d. bon usage/ville	D, E, F, R	C, N	C, H, O	I	2	1
	e. bon usage/vét.	D, E, F, R	I, N	C, H, O	I	3	1
Recherche	a. pharmaco-clin.	D, Re	C, E, H, I, N	F, H, O	I	2	1
	b. fondamentale	D, Re	I, N	F, O	M	1	1
	c. innovation	D, Re	N	F, O	M	1	2

### Typologie des actions :

**D** = Développement d'outils (méthodes et standardisation de la surveillance, système d'information, guides de prescription, tests diagnostiques et thérapeutiques...),

**E** = Education du grand public,

**F** = Formation des personnels de santé,

**R** = dispositions Réglementaires,

**Re** = Recherche.

### Site :

**C** = Communautaire,

**E** = Expérimental,

**H** = Hospitalier,

**I** = International,

**L** = Local,

**N** = National.

### Contraintes :

**C** = changement de Comportement,

**F** = coût de Fonctionnement,

**H** = ressources Humaines (recrutement de personnel),

**M** = ressources Matérielles

(achat de matériel : équipement informatique...),

**O** = changement d'Organisation.

### Coût financier :

**I** = Important > 1 million,

**M** = Modéré < 1 million,

**N** = Nul ou < 100 000 Francs.

### Mise en œuvre :

**1** = Immédiate à 6 mois,

**2** = 6 mois à 3 ans,

**3** = plus de 3 ans.

### Modalité de mise en œuvre :

**1** = phase nécessaire à l'action (exemple : la surveillance), initialisation d'une phase nouvelle (ex. : bon usage des antibiotiques en ville),

**2** = renforcement d'une phase (ex. : maîtrise de la diffusion à l'hôpital).

## 6 - Conclusions

Afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques chez l'homme et chez les animaux et de contrôler ainsi l'émergence et la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques en milieu hospitalier et "en ville", **un programme de maîtrise de la résistance aux antibiotiques devra être maintenu pendant cinq à dix ans**. Il devra donc définir une organisation, les modalités du suivi de sa réalisation et l'évaluation de ses résultats.

La surveillance, de la résistance bactérienne aux antibiotiques, de la consommation des antibiotiques et l'alerte, aident à définir les priorités et les mesures nécessaires à la maîtrise de la résistance et au bon usage des antibiotiques, et contribuent à les évaluer ; elles n'ont de sens que par rapport à ces objectifs. **La surveillance doit donc constituer une des priorités de ce programme.**

**Une politique d'intervention cohérente et pérenne doit être soutenue par une recherche active.** Les recherches pharmaco-cliniques, pharmaco-épidémiologiques et socio-économiques indispensables à l'évaluation des stratégies diagnostiques et thérapeutiques ainsi qu'à l'innovation de tests rapides de diagnostic et de détection-prédiction de la résistance sont des priorités.

Il convient de mettre en œuvre très rapidement toutes les mesures favorisant les changements de comportement des professionnels comme du public, en vue de promouvoir le bon usage des antibiotiques en ville, à l'hôpital et en santé animale.

L'approche multidisciplinaire de la réalisation de ce programme sera facilitée par une bonne coordination des acteurs de terrain et des institutions concernées. Une collaboration étroite entre médecins, vétérinaires et pharmaciens, dans les

actions de surveillance, de prévention et de recherche est notamment indispensable.

Par ailleurs, le plan national de maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques en France doit s'inscrire dans les initiatives internationales et notamment européennes sur cette question. Une approche concertée internationale au travers du Réseau de Surveillance Epidémiologique et de Contrôle des Maladies Transmissibles dans la Communauté Européenne (Décision N° 21 19/98/CE du Parlement européen et du Conseil), qui se met actuellement en place, peut en effet constituer une valeur ajoutée sur un tel sujet qui à l'évidence franchit les frontières des Etats.

Au total, les propositions retenues s'appuient largement sur des recommandations existantes, pour la plupart récentes ou récemment mises à jour, mais actuellement encore souvent inappliquées, du fait de freins multiples. Elles doivent être appliquées avec détermination comme les éléments d'une véritable politique de santé publique pour provoquer les nécessaires changements de comportements préalables à toute réduction de l'incidence de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Il ne s'agit pas seulement d'une politique du médicament mais d'une politique sanitaire qui exige une volonté, une large information et l'obtention de la confiance et de l'adhésion tant des praticiens que du public. Un tel programme implique de dégager des moyens adaptés à ses actions et à ses enjeux de santé publique. Certains de ses résultats pourront être immédiatement observables, d'autres, notamment ceux d'ordre économique doivent être attendus à plus long terme et supposent donc que cette politique s'inscrive dans la durée, et la continuité.

## 7 - Recommandations

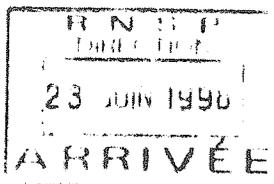
- Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale/ Service des Etudes (ANDEM). Août 1996.
- Former les hospitaliers pour prévenir les infections nosocomiales. Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN). Groupe Formation. Mars 1998.
- Prescription et consommation des antibiotiques en ambulatoire, Observatoire National des Prescriptions et Consommations des médicaments, Agence du Médicament. Mai 1998.
- Manuel d'accréditation, version expérimentale. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Juillet 1998.
- Programme national de maîtrise de la diffusion des BMR. CTIN. Décembre 1998.
- 100 Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, chapitres *Surveillance de la résistance et Prévention de la diffusion des BMR*. CTIN. 1999.
- Recommandations méthodologiques du Conseil Scientifique de l'ONERBA pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Conseil Scientifique de l'ONERBA en 1998. La lettre de l'Infectiologue. Tome XIV (3). Mars 1999.
- Antibiothérapie par voie général en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses, Agence du Médicament. 1999.
- Ministère de la Santé Publique et de l'Assurance Maladie, Direction Générale de la Santé, Direction des Hôpitaux. Circulaire DGS/VS/VS2-DH/E01 n°17 du 19 avril 1995 relative à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé publics ou privés participant à l'exécution du service public. Paris : Ministère de la Santé Publique et de l'Assurance Maladie, DGS, DH.1995:3P.
- Ministère des Affaires Sociales et de l'Intégration. Arrêté du 9 août 1991 portant application de l'article R.5203 du code de la santé publique dans les établissements mentionnés à l'article L.577 du même code. Journal Officiel. 10 octobre 1991:13284-5.

## 8 - Bibliographie

- Acar JF, Goldstein FW. Consequences of increasing resistance to antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 1998;2 (suppl 1):S125-30.
- Betts Rf, Valenti WM, Chapman SW *et al*. Five year surveillance of aminoglycoside usage in an university hospital. *Ann Intern Med* 1984;100: 219-22.
- Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a re-emergent killer. *Science*. 1992;257:1055-61.
- Burke JP. Antibiotic resistance - squeezing the balloon ? *JAMA*, 1998;280:1270
- Cohen R, de la Rocque F, Boucherat M, Levy C, Geslin P, Reinert P. Flore rhinopharyngée de l'enfant et collectivité. In : La colonisation microbienne des voies respiratoires. Gehanno P, Léophonte P, Mouton Y. Ed John Libbey Euro-text. RES-PIR 1995;51-56.
- Doyle MG, Morrow AL, van R, Pickering LK. Intermediate resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin in children in day care centers. *Ped Infect Dis* 1992;11:831-5.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC *et al*. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998;338:232-38.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP *et al*. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *New Engl J Med*. 1998;22:232-8.
- Gilbert K, Gleason PP, Singer DE *et al*. Variations in antimicrobial use and cost in more than 2,000 patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 1998;104:17-27.
- Gold H.S, Moellering R.C. Antimicrobial - Drug Resistance. *New Engl J Med*, 1996;335:1445-53.
- Gorse P, Janet C. Les anti-infectieux dans l'élevage. *Recueil de Médecine Vétérinaire*. 1983;159(6):533-41.
- Grimshaw JM, Russel IT. Effect on clinical guidelines on medical practice-a systemic revue of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342:1317-22.
- Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F, *et al*. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. *J Clin Epi*. 1998;51(1):61-8.
- Guillemot D, Maison P, Carbon C, *et al*. Trends in Antimicrobial drug use in the community - France, 1981-1992. *J Infect Dis*. 1998;177:492-7.
- Hancock RE. The role of fundamental research and biotechnology in finding solutions to the global problem of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): S148-S150.
- Hart CA. Antibiotic resistance : an increasing problem?. It always has been, but there are things we can do. *BMJ* 1998;316:1255-6.
- Hekster YA, Vree TB, Goris RJA, *et al*. The defined daily dose per 100 bed-days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in a university hospital. *Journal of Clinical and Hospital Pharmacy*. 1982;7:251-60.
- Kunin CM. Editorial response: antibiotic armageddon. *Clin Infect Dis*. 1997;25:240-1.
- Levin BR, Antia R, Berliner E *et al*. resistance to antimicrobial chemotherapy : a prescription for research and action. *Am J Med Sci* 1998;315:87-94.
- Levin BR, Lipsitch M, Perrot V *et al*. The population genetics of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1): S9-S16.
- Levy SB, Marshall B, Schluenderberg S, Rowse D, Davis J. High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1801-6.
- Lipsitch M, Levin BR. The population dynamics of antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:363-73.
- Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised controlled trial of prescribing strategies for sore throat : the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997;315:350-52.
- Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997; 314:722-27.
- Martel JL, Chaslus-Dancla E, Coudert M, *et al*. Survey of antimicrobial resistance in bacterial isolates from diseased cattle in France. *Microbial Drug Resistance*. 1995;1(3)273-83.
- Michel M., Gutmann L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet*. 1997;349:1901-6.
- Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, *et al*. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(6):388-94.
- Mottonen M, Uhari M. Use of antibiotics by children in day care centers. *ICAAC 95, Abstr LM55*.
- O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1):S2-S8.
- Osterholm M. Infectious disease in child day care: An overview. *Pediatrics* 1994;94(S)987-90.
- Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted deci-

- sion support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124:884-90.
- Pharmaco-epidemiology, B.I. Storm, Pub. Wiley, 1994.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D *et al.* Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*, 1998;280:1233-7.
- Ravaud Ph, Giraudeau B, Paubel P, *et al.* Control of pharmaceutical expenditures in hospitals : a randomized controlled trial of implementation of glycopeptide antibiotic practice guidelines. (sous presse).
- Report of the American Society for Microbiology task force on antibiotic resistance. American Society for Microbiology, Washington, D.C., July 1994.
- Reves RR, Jones JA. Antibiotics by children in day care centers. *Semin Pediatr Infect Dis* 1990;1:212-21.
- Schiff GD, Rucker TD. Computerized prescribing : bulding the electronic infrastructure for better medication usage. *JAMA*, 1998;279:1024-9.
- Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J *et al.* The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997;337:441-6.
- Shlaes DM, Gerding DN, John JF *et al.* Society for health-care epidemiology of America and infectious diseases society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance : guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997;25:584-99.
- Shlaes DM, Gerding ND, John JF Jr *et al.* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance : guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;25:584-599.
- Société Française de Microbiologie. Contrôle de l'évolution de la résistance aux antibiotiques. CIS Institut Pasteur, Paris, mercredi 02 décembre 1998.
- Sundin GW, Bender CL. Dissemination of the strA-strB streptomycin resistance genes among commensal and pathogenic bacteria from humans, animals and plants. *Mol Ecol* 1996;5:133-143.
- The Path of Least Resistance. Standing Medical Advisory Committee, sub-group on antimicrobial resistance. Department of Health, september 1998.
- Uhari M, Mottonen M. Infection prevention in child day care centers. *ICAAC 95*, Abstr K180.
- Wald ER, Dashefsky B, Byers C, Guerra N, Taylor F. Frequency and severity of infections in daycare. *J Pediatr* 1988;112:540-6.
- White AC, Atmar RL, Wilson J *et al.* Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials : expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 1997;25:230-9.
- Wolff M, Cremieux AC, Carbon C, *et al.* Du bon usage des antibiotiques à l'hôpital : faut-il maîtriser la prescription des antibiotiques à l'hôpital et comment ? Journée de pharmacologie clinique de l'Hôpital Claude-Bernard. Paris, octobre 1996.
- Woodhead M. Empirical antibiotic therapy and lower respiratory tract infections: European guidelines and current practices. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1995;50(6):472-6.
- Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Hospital antibiotic control measures in the UK. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:21-42.
- Your child and antibiotics. American Academy of Pediatrics, Centers for Disease Control and Prevention, 1997.

## 9 - Annexes

**Annexe 1** Lettre de mission de M. Bernard Kouchner, secrétaire d'État à la Santé et à l'Action Sociale*Le Secrétaire d'État à la Santé**auprès du Ministre de l'Emploi  
et de la Solidarité**République Française*

Paris, le 19 JUN 1998

*M* Monsieur le Directeur,

En liaison avec la Direction générale de la santé, l'Agence du médicament, l'A.N.A.E.S., et les services du ministère de l'agriculture, vous avez mené une réflexion sur l'utilisation des antibiotiques dans notre pays.

En médecine ambulatoire comme en médecine hospitalière, la France se caractérise par des prescriptions très larges d'antibiotiques, comme le confirme le récent rapport que Martine AUBRY et moi-même avons demandé à l'Observatoire des prescriptions et des consommations de médicaments et qui vient de nous être remis. Cette utilisation, excessive dans certaines circonstances, peut favoriser la survenue des résistances aux antibiotiques. Celle-ci est influencée par le nombre de prescriptions surtout lorsque celles-ci sont inappropriées, faites avec des doses inadéquates et pour des durées de traitement mal standardisées. Ces phénomènes de résistance, déjà préoccupants, pourraient remettre en cause nos capacités d'intervention thérapeutique, si aucune action pour les maîtriser n'était résolument engagée, dans l'ensemble des domaines qui contribuent aux développements des résistances.

Je souhaite que le groupe de réflexion auquel vous avez participé soit formalisé en un groupe de travail sur les problèmes posés par les phénomènes de résistance aux antibiotiques et les réponses à apporter. Il sera particulièrement important de prendre en compte les travaux de l'ANAES, le rapport concernant l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance en alimentation animale produit par MM. BORIES et LOUISOT, la réflexion de l'Agence du médicament sur les indications de l'antibiothérapie par voie générale en pratique courante et la littérature médicale récente, très abondante sur ce sujet. Les conclusions de votre groupe de travail devront également tenir compte des travaux européens, en particulier de la réunion qui se tiendra à COPENHAGUE au mois de septembre 1998, pour laquelle je me réjouis de savoir que la participation française sera particulièrement importante et active.

Je vous remercie de bien vouloir animer ce groupe de travail et de me remettre, avant la fin de l'année 1998, des conclusions susceptibles de fixer les objectifs, de sélectionner des indicateurs et de détailler les actions à mettre en oeuvre pour maîtriser les phénomènes de la résistance aux antibiotiques dans notre pays. Bien entendu, les services du ministère de la santé participeront à ces travaux. Je transmets également cette lettre de mission à Monsieur Louis LE PENSEC, Ministre de l'Agriculture et de la Pêche, en lui demandant de bien vouloir accepter que ses services apportent leur concours à ce groupe de travail.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes sentiments les meilleurs. *et les cordiaux*

  
Bernard KOUCHNER

Monsieur Jacques DRUCKER  
Directeur du Réseau National de Santé Publique  
14, rue Val d'Osne  
94410 SAINT MAURICE

## Annexe 2

Rapports spécifiques des trois groupes d'experts incluant les propositions du séminaire du 13 janvier 1999.

### Propositions sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques et la consommation des antibiotiques

*Ce texte expose les conclusions du groupe de travail "Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques chez l'homme et l'animal" qui s'est réuni, d'octobre à décembre 1998, à l'initiative du Directeur du Réseau National de Santé Publique (RNSP), le Pr. J. Drucker. Ce texte a été révisé en tenant compte des remarques faites lors du débat, organisé en atelier le 13 janvier 1999.*

#### Participants :

M. J-C. Desenclos, modérateur  
 M. V. Jarlier et Mme H. Aubry-Damon, rapporteurs  
 Mme A. Brisabois, M. C. Brun-Buisson, M. JD Cavallo,  
 M. H. Chardon, M. P. Chahwakilian, M B. Dellac, Mme  
 V. Guérin, M. J-L Martel, Mme MH Nicolas-Chanoine,  
 M. P. Sanders, Mme C. Sermet, Mme M. Sinègre,  
 M. C-J. Soussy, M. Ph. Weber, Mme V. Zazempa.

#### 1. Justificatif

La progression de la résistance aux antibiotiques des bactéries responsables des infections acquises en ville (communautaires) et à l'hôpital (nosocomiales) risque, à terme, de remettre en cause l'efficacité des traitements et le contrôle de certaines infections. Pour éviter ce risque, il est nécessaire de maîtriser la progression de la résistance ce qui implique une utilisation rationnelle des antibiotiques ("le bon usage des antibiotiques") et le contrôle de la diffusion des bactéries résistantes, dans la communauté, à l'hôpital et chez les animaux et de l'animal à l'homme. Afin de mesurer l'importance du problème et d'en suivre l'évolution, d'organiser la prescription des antibiotiques de la manière la plus rationnelle et d'évaluer l'impact des mesures prises, il convient de disposer de données fiables et dynamiques à la fois sur la résistance bactérienne aux antibiotiques et la consommation des antibiotiques. Les données de surveillance seront aussi très utiles pour orienter les activités de recherche.

#### 2. Objectifs

La surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques aide à défi-

nir les mesures nécessaires à la maîtrise de la résistance et au bon usage des antibiotiques et n'a de sens que par rapport à ces objectifs. L'alerte, qualitative (émergence de nouvelles résistances) et quantitative (diffusion des résistances déjà connues) fait partie intégrante des objectifs.

#### 3. Propositions générales

La surveillance ne peut pas être un simple sous-produit des données issues des laboratoires et des pharmacies. Elle répond à des objectifs et des problématiques spécifiques qui nécessitent de collecter des données microbiologiques, cliniques et épidémiologiques pertinentes. La surveillance, définie dans le cadre des actions de maîtrise de la résistance, doit être continue et pérenne. Elle doit être envisagée prioritairement à 2 niveaux :

- au niveau local de l'établissement hospitalier, en relation avec le COM.MED, le CLIN et la politique de l'utilisation locale des antibiotiques, en développant l'informatisation et la connexion entre la pharmacie, le laboratoire de microbiologie et les services cliniques.
- en ville et au niveau national en fonction des orientations d'un programme national de maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques.
- Connaître de manière suffisamment précise, l'incidence de certaines infections ou syndromes qui génèrent une importante prescription d'antibiotiques (infections ORL, bronchite aiguë, cystite...).
- Organiser de façon à assurer un lien entre la surveillance de la résistance aux antibiotiques et le suivi de la consommation des antibiotiques, ce qui implique une approche multidisciplinaire et une collaboration des différents acteurs et institutions.
- Favoriser le développement en France du "Data Base Linkage" associant des données sur la morbidité vérifiée, à la fois des patients hospitalisés et non hospitalisés, à des données prospectives continues de la consommation des médicaments et de résistance aux antibiotiques, et ce pour un échantillon géographiquement défini. Ceci permet, outre de surveiller la consommation, la mortalité et la résistance, de détecter d'éventuels effets indésirables dans la communauté d'une politique d'utilisation raisonnée des antibiotiques.
- Utiliser le développement de l'informatisation des pharmacies et des cabinets médicaux et le Réseau Santé

Sociale (carte Sésam-Vitale 2) dans un but de surveillance et de pharmaco-épidémiologie et d'aide à la prescription rationnelle.

- Inclure la mise en œuvre de procédures d'alerte souple et transparente lors de l'émergence de nouvelles résistances en liaison avec le signalement des infections nosocomiales et responsabiliser les acteurs médicaux à l'alerte.
- Assurer une collaboration sur la surveillance de la résistance et de la consommation des antibiotiques en médecine humaine et santé animale et la coordonner

#### **4. Résistance bactérienne aux antibiotiques**

Les propositions suivantes concernent les bactéries humaines d'origine communautaire et nosocomiale, et les bactéries animales. Une dichotomie entre origine communautaire et nosocomiale semble plus pertinente qu'entre ville et hôpital, en raison du nombre élevé, mais mal apprécié, d'infections nosocomiales prises en charge en ville (du fait de la diminution de la durée moyenne de séjour à l'hôpital) et, inversement, par le nombre élevé d'infections communautaires sévères traitées à l'hôpital.

##### **4.1 Résistance bactérienne chez l'homme : propositions communes**

- Collecter trois types d'informations qui concernent : (a) la résistance des principales espèces d'intérêt médical aux principaux antibiotiques, (b) la résistance des bactéries isolées d'infections définies et documentées et (c) les bactéries multirésistantes.
- Inciter les réseaux de surveillance à utiliser la même méthodologie, par exemple, telle que définie au sein des réseaux participants à l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) : définitions de cas, dédoublement (événement unique) et données minimales communes (variables)<sup>1</sup>.
- Intégrer dans le cahier des charges des Centres Nationaux de Référence, leur contribution à la surveillance et à l'alerte la résistance aux antibiotiques.
- Envisager que l'industrie d'une part et les pouvoirs publics (Ministère de la santé, InVS...) d'autre part, financent conjointement la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, selon une pro-

cédure transparente garantie par un cahier des charges clair et précis.

- Développer des mesures incitatives et encourageantes pour la mise en place de la surveillance de la résistance bactérienne dans les établissements hospitaliers : équipement informatique à visée non seulement comptable mais aussi épidémiologique, accréditation (ANAES, budget de fonctionnement par des points ISA-ARH), formation continue (cotation en "points formation") et réinvestissement dans la prévention et la surveillance des économies engendrées par la mise en place de programmes de lutte contre les infections nosocomiales et d'utilisation appropriée des antibiotiques.

##### **4.1.1 Origine Communautaire**

- Organiser un réseau sentinelle de laboratoires d'analyses médicales associé à leurs correspondants médecins libéraux, selon un maillage et une représentativité géographique suffisants. Le point de départ de la surveillance mené par ce réseau doit être la pathologie infectieuse amenant à consulter et non seulement les cas d'infections bactériologiquement documentés. Ce réseau devra recueillir de manière systématique et en continu des données bactériologiques et cliniques pertinentes. Ceci devra impliquer des ressources spécifiques afin que les médecins prescripteurs soient, dans un cadre strictement défini et pour des périodes de temps parfaitement définies, libérés de certaines dispositions réglementaires, recommandations spécifiques restrictives des conférences de consensus et références médicales.
- Développer une surveillance de la résistance pour certaines infections communautaires graves conduisant à l'hospitalisation : bactériémies (d'origine urinaire, abdominale et respiratoire) et infections des séreuses. Cette surveillance hospitalière, qui renseigne sur la résistance acquise des bactéries d'origine communautaire, peut s'intégrer dans les réseaux hospitaliers de surveillance existants.

##### **4.1.2 Origine Nosocomiale**

- Améliorer la surveillance nationale pérenne et continue (annuelle) de l'incidence des bactéries multirésistantes (BMR) et de l'incidence des résistances bactériennes parmi les bactériémies nosocomiales en

<sup>1</sup> Communication ONERBA, 18<sup>e</sup> RICAI 03/12/1998.

<sup>2</sup> Objectifs de travail du Conseil Scientifique de l'ONERBA, 1998.

<sup>3</sup> "100 Recommandations" pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. CTIN 2<sup>e</sup> Edition 1999.

utilisant la méthodologie de base et les indicateurs recommandés par le CTIN, les CCLINs et l'ONERBA (ex : taux / 100 patients ou / 1000 jours d'hospitalisation)<sup>2,3</sup>. La surveillance des BMR et des bactériémies nosocomiales repose sur les réseaux de microbiologie des 5 CCLINs qui devront mener à bien la mise en commun de leurs données dans le cadre du CTIN.

- Développer en collaboration avec les réseaux hospitaliers de surveillance, les CCLINs et le RNSP (futur InVS) une étude de faisabilité sur la pertinence de la surveillance de la résistance aux antibiotiques des infections urinaires nosocomiales et des infections profondes du site opératoire.

#### 4.2 Résistance bactérienne chez l'animal

- Maintenir et renforcer la surveillance continue (annuelle) et pérenne des pathogènes par filière (animaux malades).
- Maintenir et renforcer la surveillance continue (annuelle) et pérenne des agents des zoonoses (*Campylobacter* en utilisant les salmonelles comme modèle) dans l'environnement et les aliments, par filière (animaux malades et sains) en développant une collaboration entre médecins et vétérinaires.
- Développer des plans de surveillance spécifique coordonnés, en particulier dans les abattoirs, en définissant des bactéries indicatrices ou sentinelles d'intérêt en santé publique (*Campylobacter*, *E. coli*...).
- Promouvoir l'étude des mécanismes de transmission bactérienne de l'animal à l'homme par les aliments et par contact direct.
- Evaluer la pertinence d'une surveillance des effluents des élevages et d'aquaculture.

### 5. Consommation des antibiotiques

L'approche devra s'effectuer de manière spécifique à chaque secteur : Ville, Hôpital, Santé animale, du fait des pratiques et de leurs caractéristiques propres.

Il est nécessaire de renforcer le rôle de l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments créé à l'Agence du Médicament. Il convient, en particulier, que cet organisme définisse une politique scientifique à moyen et long terme concernant spécifiquement le suivi de la consommation des antibiotiques. Ceci implique la création d'un groupe de travail permanent sur des antibiotiques, qui aura pour objectifs de développer et structurer un programme prospectif d'observation de la consommation des antibio-

tiques qui ne soit pas seulement fondé sur les données de l'industrie, et basé sur des indicateurs standardisés. Cette politique prospective implique que l'observatoire dispose d'une expertise technique et de moyens et qu'il soit en interaction étroite avec le dispositif de surveillance de la résistance.

#### 5.1 Ville

- Maintenir les enquêtes INSEE nationales et décennales sur la santé et les soins médicaux et les enquêtes CREDES, à partir des données de la CNAMTS.
- Utiliser, en complément, les données fournies par le système de surveillance privé d'enquête permanente sur la prescription médicale EPPM (IMS - DOREMA) débutée en 1965, en s'assurant de la transparence de sa méthodologie et de l'existence de méthodes d'évaluation.
- Disposer d'informations sur la consommation par pathologie, âge et indication et leur évolution dans le temps.

#### 5.2 Hôpital

- Inciter à la standardisation de la surveillance des consommations, en utilisant trois niveaux de surveillance, suivant les moyens dont disposent les pharmacies hospitalières :
  - **Niveau 1 : tous** les antibiotiques **distribués** aux services cliniques de l'hôpital, en stratifiant selon les services de médecine, chirurgie, réanimation, long et moyen séjour et pédiatrie, exprimés en doses définies journalières (DDJ).
  - **Niveau 2 : certains** antibiotiques en **prescription-dispensation nominative** pour tous les patients de l'hôpital en dose prescrite journalière (DPJ).
  - **Niveau 3 : tous** les antibiotiques en **prescription-dispensation nominative**, donc dispensés pour tous les patients de l'hôpital en DPJ.
- Conforter les COM.MED, en précisant leurs missions et fonctionnement dans une circulaire du type de celle des CLINs (avril 1995), en tenant compte des critères d'évaluation et d'accréditation de l'ANAES.
- Développer des mesures incitatives et encourageantes pour la mise en place de la surveillance de la consommation des antibiotiques dans les établissements hospitaliers.
- Réaliser des audits sur l'observance des recommandations.

### 5.3 Santé animale

- Promouvoir auprès de l'Agence du Médicament Vétérinaire la création d'un observatoire national de la consommation des antibiotiques vétérinaires.
- Promouvoir des enquêtes épidémiologiques sur la prescription des antibiotiques par filière et par indication, en thérapeutique vétérinaire.
- Mettre en place une surveillance continue des antibiotiques utilisés en métaphylaxie, en thérapeutique et comme facteurs de croissance afin d'obtenir le tonnage d'antibiotiques utilisés par an, par classe antibiotique, par filière et par pays.

### 6. Evaluation des pratiques : analyse de l'adéquation entre la prescription des antibiotiques et le traitement des infections bactériennes

- Développer des études spécifiques des échecs thérapeutiques du fait de l'émergence ou la sélection de résistance bactérienne. Inclure l'analyse de ces échecs dans la constitution des dossiers de demande d'AMM ou des dossiers de demande de nouvelles indications. Selon le résultat de ces études, il conviendra de proposer la mise en œuvre d'une surveillance d'indicateurs des échecs thérapeutiques des antibiotiques.
- Contribuer à développer une aide à la prescription des antibiotiques dans les établissements hospitaliers. Par la diffusion auprès du Comité du Médicament et du CLIN et des services cliniques en individualisant les services de médecine, réanimation, chirurgie, long et moyen séjour et pédiatrie :
  - un tableau annuel de la distribution de tous les antibiotiques en DDJ par les pharmacies hospitalières avec les indicateurs d'activité médicale pour chaque service
  - un tableau annuel de la sensibilité aux antibiotiques des principales espèces d'intérêt médical, en fonction de leur caractère communautaire ou nosocomial et de leur site d'isolement, par les services de bactériologie<sup>4</sup>.

Seule la prescription nominative associée à la dispensation permet de lier prescription des antibiotiques et infection pour chaque patient (par exemple : identification et analyse des traitements antibiotiques pour les infections à bactéries multirésistantes, rapportées à l'ensemble des antibiotiques prescrits pour d'autres infections, et ce pour un service ou l'ensemble de l'hôpital).

- Inciter au respect de la procédure de prescription nominative réglementaire pour tous les antibiotiques (selon l'arrêté du 9 Août 1991 à l'hôpital) lorsque l'informatisation du circuit de dispensation-prescription dans les centres hospitaliers sera effective<sup>4</sup>. Elle permettra de comparer les profils de prescription et de résistance bactérienne par spécialité, y compris en pédiatrie.

### 7. Organisation générale et Coordination

La surveillance de la résistance aux antibiotiques et de la consommation des antibiotiques n'a de sens que dans le cadre des objectifs de maîtrise de la résistance, du bon usage et des actions concrètes d'aide à la prescription. Elle doit reposer sur une approche pragmatique et multidisciplinaire et être fondée sur les réseaux et les outils existants tant au niveau de la médecine de ville, hospitalière que vétérinaire, et sur les structures existantes (CNR, COM.MED, CLINs, C-CLINs, Agences de sécurité et de veille sanitaire) avec l'implication de l'industrie pharmaceutique. Selon les objectifs précis définis à chacun, il conviendra le cas échéant, de les étoffer ou de les compléter pour qu'ils répondent aux cahiers des charges techniques minimums, et adoptent une méthodologie commune appropriée. La représentativité des réseaux devra aussi être prise en compte dans les cahiers des charges.

Les objectifs de santé publique à long terme et la nécessaire pérennité de la surveillance rendent indispensable une coordination de l'activité de ces réseaux et structures, qui doit impliquer les acteurs de terrains, les représentants des réseaux existants (tels que ceux réunis au sein de l'ONERBA) et les structures dépendantes du Ministère chargé de la santé (ADM, futur InVS, AFSPS et AFSSA), mais aussi un retour régulier et fréquent de l'information aux producteurs sous une forme adaptée. Ces orientations nécessiteront un engagement financier à long terme pour participer au développement de l'action des agences concernées et des réseaux existants ou à développer.

### **Maîtrise de la diffusion des bactéries résistantes et bon usage des antibiotiques**

*Ce texte expose les conclusions du groupe de travail "Maîtrise et prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques" qui s'est réuni d'octobre à décembre 1998, à l'initiative du Directeur du Réseau National de Santé Publique,*

<sup>4</sup> Recommandations "Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital", ANDEM 1996.

le Pr. J. Drucker. Ce texte a été révisé en tenant compte des remarques faites lors du débat, organisé en atelier le 13 janvier 1999.

### Participants :

B. Schlemmer, coordonnateur avec l'aide d'H. Aubry-Damon  
J. Carlet et B. Régnier, rapporteurs  
R. Azria, P. Choutet, R. Cohen, G. Beaucaire, JM Decazes,  
J. Huchet, A Lepoutre, C. Le Priol, L. Marty, G. Moulin,  
Y. Pean, D. Peyramond, J. Poirier, P. Ravaud, C. Safran,  
F. Trémolières et P. Weinbreck

## 1. Préambule

La maîtrise de la résistance bactérienne est un travail de longue haleine et nécessite des actions concertées. La prévention de la transmission croisée et la réduction de la pression de sélection par un usage approprié des antibiotiques qui en sont les deux composantes, doivent s'exercer de manière conjointe, bien que différenciée, tant en médecine humaine, à l'hôpital comme en ville, que dans le domaine de la santé animale.

Le groupe de réflexion a élaboré des propositions qui s'appuient largement sur des recommandations existantes, pour la plupart récentes ou récemment mises à jour, mais actuellement encore souvent inappliquées, du fait de freins multiples.

Les membres du groupe ont souhaité que puisse se développer une véritable politique sanitaire dans le domaine de la résistance, assurant l'adéquation entre les moyens et les ambitions de cette politique. La mise en place d'outils épidémiologiques pertinents, dans le domaine de la microbiologie clinique et de l'utilisation des antibiotiques, entre autres l'informatisation, est en effet nécessaire pour obtenir la maîtrise de la résistance bactérienne. Toute politique sanitaire dans ce domaine nécessite une ambition, des moyens humains et matériels, une volonté de formation et de communication et passe par la mise en place d'actions d'évaluation. Elle suppose donc un investissement de départ qui ne peut être éludé. La priorité ne peut donc être exclusivement comparable ; les économies considérables à terme ne peuvent être qu'un effet secondaire d'une politique dont l'initiation et le suivi réclament des moyens urgents.

Les propositions du groupe pour une politique de maîtrise de la résistance bactérienne sont déclinées en trois parties : objectifs, modalités, outils.

## 2. Objectifs

- Réduire l'incidence des infections acquises à bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier et la

transmission de souches pathogènes résistantes en milieu pédiatrique.

- Réduire les prescriptions inappropriées d'antibiotiques et optimiser l'utilisation des antibiotiques en médecine de ville, à l'hôpital, et en élevage.
- Traiter au meilleur rapport coût/bénéfice.
- Réduire, en fonction de l'évaluation des risques, l'impact sur l'antibiorésistance chez l'homme de l'usage des antibiotiques en santé animale.
- Convaincre à la fois les acteurs de santé et le grand public de l'importance des problèmes et de la nécessité d'y faire face activement, par un large programme de santé publique.

## 3. Modalités

Elles sont bien évidemment liées à celles qui doivent assurer le développement de la surveillance (épidémiologie bactérienne et consommations des antibiotiques - Groupe 1) et à celles mises en œuvre pour orienter une recherche appropriée (Groupe 3).

Elles doivent être fondées en premier lieu sur l'application volontariste des référentiels établis et sur le développement de programmes de mise en œuvre des recommandations existantes, grâce aux moyens qui y seront alloués.

### 3.1 Prévention de la transmission

#### ● *A l'hôpital* : application du programme CTIN-C. CLIN<sup>5</sup>

Il repose sur l'implication de l'ensemble des acteurs hospitaliers (administratifs, para-médicaux, médecins) et sur le rôle particulier dévolu aux unités d'hygiène dans la lutte contre la transmission des BMR :

- alertes.
- dépistage.
- signalisation, procédures de signalement pour les services "extérieurs", en cas d'examen ou de transfert.
- précautions d'hygiène spécifiques pour les malades porteurs de BMR, en sus des précautions standard applicables à tous les patients.
- information et éducation de tous les professionnels de santé.
- information des malades et de leurs familles pour assurer leur compréhension et leur adhésion aux mesures préconisées.

#### ● *En ville* : limitation de la transmission chez l'enfant de moins de 2 ans

<sup>5</sup> Programme National de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes, CTIN-Déc. 1998.

Les jeunes enfants gardés en collectivité sont plus fréquemment colonisés par des bactéries potentiellement pathogènes ; ils sont plus souvent infectés, et ce par des bactéries plus volontiers résistantes aux antibiotiques, et reçoivent quatre fois plus d'antibiotiques que les enfants bénéficiant d'autres modes de garde. En France, contrairement à ce qui se passe dans d'autres pays européens, l'entrée en crèche se fait précocement, à l'âge de trois à quatre mois. A cet âge, les nourrissons sont particulièrement vulnérables à l'infection, du fait de la perte de la protection conférée par les anticorps maternels, de leur propre immaturité immunitaire et de la facilité avec laquelle ils sont l'objet de la transmission d'agents infectieux. La fréquentation précoce des crèches est donc déterminante dans l'épidémiologie des maladies infectieuses du nourrisson et dans la dissémination de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, telles que le pneumocoque.

Il est souhaitable pour assurer le contrôle des résistances bactériennes en ville de prendre en compte de telles données épidémiologiques et :

- d'encourager les alternatives permettant de décaler l'âge de l'entrée en collectivité, par :
  - de congés parentaux prolongés,
  - de possibilités de garde des tous-petits par des nourrices agréées, permettant de retarder l'âge de l'entrée en collectivité vers 18 mois, où les risques sont moindres.
  - de renforcer les mesures d'hygiène en crèche par l'élaboration d'un texte de recommandations par le CSHPF.

#### ● *En santé animale*

La prévention de la transmission bactérienne impose :

- l'amélioration des structures d'élevage et la formation des éleveurs au respect des mesures d'hygiène,
- la limitation dans les abattoirs, par tous moyens appropriés, de la contamination des viandes par les bactéries,
- l'information de la population sur l'importance des mesures d'hygiène applicables aux animaux de compagnie.

### 3.2 Bon usage des antibiotiques

#### ● *A l'hôpital*

Application de la recommandation n° 58 des "100 recommandations" et des recommandations ANDEM 1996, comme une exigence formelle de santé publique. Ces recommandations doivent permettre de :

- Promouvoir le bon usage des antibiotiques (choix, suivi, information, recommandations, restrictions, conseil "sur mesure"),

- Suivre les consommations et leurs relations avec l'épidémiologie locale et les données cliniques,
- Optimiser les dépenses, et permettre, à terme, un retour sur investissement.

#### ● *En ville*

Application prioritaire des recommandations "Agence du Médicament" sur l'"antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses". Elles doivent permettre de moins prescrire et de mieux prescrire, du fait de :

- l'abstention dans les pathologies présumées virales (rhinopharyngites, bronchites aiguës du sujet sain),
- la restriction de l'antibiothérapie aux seules angines streptococciques démontrées par un test de diagnostic rapide (TDR).

L'application de ces recommandations doit s'associer à un encouragement à l'application des autres recommandations existantes (ex. : Infection urinaire, ANDEM 1996 et autres conférences de consensus en prophylaxie et thérapeutique anti-infectieuse).

#### ● *En santé animale*

- Reconsidération de l'utilisation des antibiotiques comme additifs alimentaires,
- Dans le cadre de l'utilisation des antibiotiques comme des médicaments vétérinaires, assurer la qualité de la prescription, de la dispensation et de l'utilisation des antibiotiques.
- Reconsidération de l'usage en médecine vétérinaire des classes d'antibiotiques à usage humain.

## 4. Outils

Ils s'appuient sur les données issues de la surveillance et de la recherche...

Ils font appel, et ce de manière variable mais coordonnée, comme des éléments indispensables d'une seule et même politique :

- à la **réglementation** (= dispositions "réglementaires"),
- à l'**investissement** (à la fois "culturel", politique et financier),
- à la **formation** : des étudiants, des praticiens, du public,
- à l'**évaluation**.

### 4.1 En milieu hospitalier

La maîtrise de la résistance bactérienne par la prévention de la transmission et la promotion du bon usage des antibiotiques doit être considérée comme une priorité institutionnelle. A ce titre les Agences Régionales d'Hospitalisation

(ARH) doivent s'assurer de sa prise en compte dans les contrats d'objectifs et de moyens établis avec les établissements hospitaliers pour assurer la qualité des soins.

Les outils de cette politique sont :

- le développement rapide et indispensable des systèmes d'information (ce qui passe par une informatisation élargie) pour assurer la veille pharmaco-épidémiologique et les interfaces entre microbiologie, pharmacie, données cliniques, et données médico-administratives.
- la sensibilisation et la formation obligatoire de l'ensemble des personnels :
  - Administratifs
  - IFSI et formation continue des personnels soignants
  - 2<sup>e</sup> cycle des études médicales et préparation à l'internat
  - Résidents, internes et assistants en fonction
  - Formation continue des hospitaliers (cliniciens, microbiologistes et pharmaciens)
- le renforcement des COM.MED par le biais de textes réglementaires définissant leurs rôles et leurs pouvoirs au sein de l'institution hospitalière et par la création d'une sous-commission des anti-infectieux sous l'égide du COM.MED.
- la création ou le développement d'unités d'hygiène affectées d'un personnel médical et infirmier propre.
- l'application effective de la réglementation relative à la pharmacie hospitalière et à la prescription nominative des antibiotiques, par la mise à disposition des moyens nécessaires (développement d'une prescription informatisée, des systèmes d'aide à la prescription au lit du malade...).
- la mise en place d'équipes opérationnelles clinico-microbiologiques susceptibles d'exercer un rôle de référent et de conseil pour l'utilisation appropriée individualisée des antibiotiques auprès du malade.
- les audits et évaluations des pratiques, l'évaluation des stratégies et de leur impact.
- l'utilisation de l'accréditation comme moyen d'incitation...(Unités d'hygiène, COM.MED, prescriptions, surveillance des BMR et des consommations...).

#### 4.2 En ville

Les outils de la politique à mettre en place pour moins prescrire et mieux prescrire les antibiotiques sont :

- une communication puissante, menée avec l'aide de professionnels, visant à assurer la sensibilisation et la

confiance des praticiens et du grand public (tout particulièrement des parents d'enfants en bas-âge) et l'acceptation de stratégies de prise en charge novatrices.

- le développement de la formation aux enjeux de la résistance bactérienne et au bon usage des antibiotiques, dès le deuxième cycle des études médicales, et poursuivi à travers les programmes de FMC.
- le contrôle a priori de la publicité sur les antibiotiques ; le développement d'une politique de "visites médicales" confraternelles non liées à l'industrie pharmaceutique.
- le développement de référentiels et de recommandations officielles dans les domaines non encore abordés (sinusites, états grippaux...).
- l'élaboration et la large diffusion d'un "best of" des recommandations, synthétique et lisible, éventuellement accessible au cabinet du prescripteur sur informatique.
- l'incitation forte à l'application des recommandations par le développement rapide de l'utilisation de tests diagnostiques au cabinet du praticien et par leur prise en charge par la collectivité (tout particulièrement et de manière urgente pour les TDR du streptocoque utilisables dans l'angine aiguë, car ces TDR vont servir d'outils et de "levier" pour la promotion rapide de nouveaux comportements diagnostiques et thérapeutiques), par le non-remboursement des médicaments prescrits hors AMM et hors RMO.

#### 4.3 En santé animale

- la formation à l'antibiorésistance et au problème de l'utilisation des antibiotiques des techniciens d'élevage et des éleveurs.
- la promotion du recours au diagnostic de laboratoire et à l'utilisation de l'antibiogramme.
- la promotion de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques.
- l'élaboration et diffusion active de recommandations de bonne pratique de l'antibiothérapie.
- le renforcement du rôle des vétérinaires dans la prescription des antibiotiques ; réflexion sur les conditions d'attribution des plans sanitaires d'élevage (PSE) ; renforcement des contrôles de la prescription et de la détention des médicaments ; encadrement particulier de la prescription des molécules à usage humain.

#### 5. Conclusions

Seules des propositions coordonnées, et donc cohérentes, appliquées avec détermination comme les éléments d'une véritable politique de santé publique, ont des chances de

provoquer les nécessaires changements de comportements préalables à toute réduction de l'incidence des résistances bactériennes aux antibiotiques. Il s'agit bien plus que d'une politique du médicament, puisque les antibiotiques sont uniques pour l'impact qu'ils ont sur l'environnement. Il s'agit d'une véritable politique sanitaire qui exige une volonté, une large information et l'obtention de la confiance tant des praticiens que du public, et les moyens de ses actions. Certains de ses résultats peuvent être immédiatement observables, d'autres supposent clairement que cette politique s'inscrive dans la durée, dans la continuité et dans la certitude des résultats à obtenir à moyen et long terme. Des économies substantielles sont envisageables, mais seulement à moyen terme.

### **Promouvoir la recherche pour le contrôle des résistances bactériennes**

*Ce texte expose les conclusions du groupe de travail "Promouvoir la recherche pour le contrôle de la résistance bactérienne" qui s'est réuni à l'initiative du Directeur du Réseau National de Santé Publique (RNSP), le Pr. J. Drucker. Il s'agissait pour ce groupe d'identifier et de hiérarchiser les axes de recherches les plus pertinents à promouvoir pour contrôler l'évolution des résistances bactériennes.*

#### **Participants :**

P. Courvalin, coordonnateur  
D. Guillemot, rapporteur  
A. Andreumont, P-Y Boelle, A. Bryskier, E. Collatz, J-F. Desnottes, A. Crémieux, A-C. Crémieux, F. Fagnani, L. Gutmann, J-P Lafont, R. Leclercq, F. Taddei, P. Trieu-Cuot, M. Sanaa  
Les Drs. H. Aubry-Damon et J-C. Desenclos ont assisté à ces réunions au titre du RNSP pour en assurer la coordination avec les deux autres groupes travaillant sur "La consommation des antibiotiques" et sur "La maîtrise des résistances bactériennes".

#### **1. Introduction**

Les antibiotiques ne sont pas des médicaments comme les autres, ils agissent sur un tiers : la bactérie. Cette action s'exerce tant auprès des bactéries qui se trouvent au site de l'infection à traiter que sur les bactéries indispensables à l'équilibre physiologique des écosystèmes internes des mammifères (peau, muqueuse, tube digestif, oro et rhinopharynx, vagin...) ou de l'environnement. C'est pourquoi l'exposition des populations (humaines, animales et végétales) a des conséquences écologiques. La relation entre l'exposition des populations aux antibiotiques et l'évolution de la résistance bactérienne a été largement documentée et doit

donc être considérée comme réelle et de nature causale. Si suite à une modification de l'usage des antibiotiques, une certaine réversibilité de cette évolution a pu être observée, on ne saurait affirmer qu'elle est systématique, qu'elle permet le retour au risque zéro et quelle concerne de la même façon les diverses espèces bactériennes.

Les recherches doivent aborder le problème du déséquilibre écologique ainsi créé au niveau de la relation bactérie-antibiotique-mécanisme de résistance.

Les axes de recherche ci-après doivent être considérés comme complémentaires et aucun ne doit être promu aux dépens des autres. De plus, les recherches sur le contrôle des résistances bactériennes doivent prendre en compte les différentes dimensions de la question (génétique, cellulaire, clinique, épidémiologique, écologique, voire sociologique) et doivent donc faire l'objet de projets pluridisciplinaires. C'est pourquoi la promotion de ces axes de recherche devrait faire l'objet d'une coordination.

Néanmoins, il est apparu qu'il existait un déficit dans certains domaines d'investigation et que les résultats de certains axes de recherches étaient susceptibles d'avoir des conséquences directes sur la maîtrise des résistances bactériennes ou de contribuer rapidement à aider à la prise de décision dans ce domaine. Les propositions d'étude font donc l'objet d'une hiérarchisation qui propose de privilégier des projets à visée clinique et épidémiologique dont il existe deux types : ceux de type cognitif et ceux qui amènent directement à une action. Il faut veiller à l'équilibre entre ces deux types.

#### **2. Quelles sont les meilleures stratégies d'utilisation des antibiotiques eu égard aux risques de résistance et comment faire évoluer ces stratégies ? Étude de la réversibilité de la résistance**

Il est prioritaire de promouvoir des recherches visant à définir, évaluer et prédire les meilleures stratégies d'utilisation des antibiotiques eu égard au risque de sélection de la résistance bactérienne et de l'efficacité clinique des antibiotiques. Ces recherches devraient porter, tant chez l'homme que chez l'animal, sur l'utilisation thérapeutique et les autres usages des antibiotiques. L'arrêt prochain de l'utilisation de quatre antibiotiques comme promoteurs de croissance fournit des circonstances exceptionnelles pour de tels travaux. Ces études doivent prendre en compte les différentes classes d'antibiotiques ainsi que les doses, durées, rythmes d'administration et les associations thérapeutiques. Elles doivent également aborder ces questions tant sous l'angle des stratégies antibiotiques individuelles que sous celui des recommandations collectives et des politiques d'usage des antibiotiques.

### Antibiotiques en développement

Il est nécessaire d'évaluer précocement le potentiel de sélection d'une nouvelle molécule par rapport aux membres déjà existants de la même famille, de définir et mieux prédire les schémas thérapeutiques qui, à efficacité équivalente, seront les moins sélectionnants. Ceci impose de développer des modèles expérimentaux animaux afin de contribuer à répondre à ces questions à la phase pré-clinique du développement des antibiotiques.

### Antibiotiques déjà commercialisés

Il est nécessaire de promouvoir les recherches de type pharmaco-épidémiologique qui viseraient à démontrer et à évaluer l'efficacité préventive sur la résistance bactérienne et à mesurer le coût (en termes de morbidité, mortalité, retentissement économique) des mesures, stratégies et politiques visant à modifier l'usage des antibiotiques. Ce sont principalement des recherches de type "essai d'intervention en population" qui doivent être développées tant auprès de populations institutionnalisées (crèches, hôpital...) qu'au sein de la communauté. Seul ce type d'approche permettra de faire la différence entre l'évolution naturelle d'un phénomène de type épidémique et l'impact d'une modification de l'usage des antibiotiques.

### Antibiotiques anciens et nouveaux

Il faut conduire des recherches cliniques prenant en compte à la fois des critères d'efficacité clinique et des critères écologiques bactériens pour comparer des stratégies thérapeutiques (méthodologie de type pragmatique, méthodologie d'équivalence).

### **3. Comprendre la dynamique de transmission interindividuelle et inter-espèce des gènes de résistance et des bactéries résistantes. Comprendre la dynamique de transmission intra et inter-spécifique des gènes de résistance au sein des procaryotes**

Les travaux visant à mieux comprendre les dynamiques de transmission des résistances ne doivent pas être abordés sous l'angle exclusif de la transmission interhumaine ou de la transmission à l'homme, mais doivent aussi porter sur la transmission homme <-> animal, animal <-> animal, homme <-> plante, animal <-> plante, en particulier par des voies environnementales. Ils devraient plus particulièrement porter sur :

- L'identification des réservoirs (homme, animal, plante, environnement, y compris le sol) de bactéries résistantes et de gènes de résistance.

- Les facteurs qui influencent la transmission des bactéries résistantes : facteurs intrinsèques (virulence par exemple), facteurs extrinsèques (mode de vie par exemple) ou environnementaux (hôpital, crèche...), relation hôte-bactérie (facteurs influençant le portage, par exemple) et sur les avantages écologiques en termes de dissémination que peuvent avoir les souches résistantes vis-à-vis des souches sensibles. Par exemple, des travaux de recherches pourraient être encouragés sur l'étude de la transmission des bactéries résistantes hôpital <-> communauté.
- Le coût pour la bactérie ("fitness") de l'acquisition de la résistance à un antibiotique.

La faible connaissance des bactéries résistantes dans leur environnement nécessite que des travaux soient développés sur la transmission de la résistance entre bactéries au sein d'un même écosystème individuel tant chez l'homme que chez l'animal (tube digestif, voies aériennes...). De telles recherches devraient notamment porter sur la diminution des effets de barrière liée à l'usage des antibiotiques, qui favorisent la colonisation de ces écosystèmes par des bactéries exogènes et sur les conséquences de cette diminution sur la transmission des résistances au sein des écosystèmes individuels.

Il est, par ailleurs, nécessaire de promouvoir, tant chez l'homme que chez l'animal, des travaux épidémiologiques portant sur l'analyse des facteurs de risque associés à l'émergence et à la diffusion des résistances bactériennes et sur la modélisation mathématique de ces phénomènes en tenant compte à la fois de la transmission inter-individuelle et de l'exposition aux antibiotiques. Ces recherches devraient s'attacher à prendre en compte les différents niveaux de la pression de sélection antibiotique (génétique, cellulaire, individuel et "populationnel").

### **4. Description et analyse de l'exposition des populations aux antibiotiques et des résistances bactériennes (humaines, animales, plantes)**

La connaissance devant être un préalable à l'action, et bien qu'il ne s'agisse pas de recherches visant à la démonstration d'hypothèses scientifiques, la première étape vers la connaissance doit avoir pour finalité la description et le suivi dans le temps tant de l'exposition des populations aux antibiotiques que des résistances bactériennes.

Il est clair que l'exposition actuelle des populations aux antibiotiques est indicatrice des résistances de demain. A ce titre les recherches devraient porter tant sur les aspects quantitatifs (mesure des expositions, mise au point

d'indicateurs d'exposition) que sur les aspects qualitatifs (classes d'antibiotiques, doses, durées, rythme), les déterminants de cette exposition (usage à des fins thérapeutiques, préventives ou pour favoriser la croissance), les conséquences épidémiologiques en fonction des populations exposées (enfants en crèche, personnes âgées institutionnalisées, malades hospitalisés, types d'élevage animal...) et les modalités d'exposition (motif de prescription, dose, durée, développement des recherches de pharmacocinétique et pharmacodynamique de population). Elles devraient aussi s'intéresser à définir des seuils d'alerte permettant de déclencher des enquêtes spécifiques voire des interventions.

Dans une perspective de modification de l'usage des antibiotiques, il serait souhaitable d'encourager une meilleure connaissance des "résistances" des utilisateurs (médecins, malades, parents, éleveurs, agriculteurs, vétérinaires) à modifier leur usage actuel des antibiotiques.

Il est souhaitable que la surveillance des résistances bactériennes ne se limite pas aux bactéries issues de prélèvements chez des individus infectés mais concerne également les flores bactériennes commensales (pathogènes ou non) qui peuvent représenter un pool d'origine des gènes de résistance. Il pourrait être nécessaire, pour documenter l'impact écologique de tel ou tel antibiotique, de mettre en place un suivi prospectif standardisé sur des populations de malades plus spécifiquement exposés à des antibiotiques particuliers (mucoviscidose et macrolides, drépanocytose et pénicillines, acné et tétracyclines, infection à VIH et co-trimoxazole par exemple).

Il est souhaitable de promouvoir une surveillance associant sur de mêmes unités d'observation (nationales, régionales, départementales, institutionnelles, individuelles) la résistance, la consommation des antibiotiques et les motifs de prescription. Ces données devraient régulièrement faire l'objet d'un travail de validation et de synthèse.

### **5. Anticiper l'émergence des résistances bactériennes aux antibiotiques**

Pour cela, il est nécessaire de mieux connaître les mécanismes de résistance et de développer des méthodologies pour anticiper ce qui peut survenir chez les individus et dans les populations. Les travaux de recherche portant sur ce thème doivent répondre à deux préoccupations : la première est clinique : il s'agit de permettre au prescripteur de mesurer le risque qu'une souche bactérienne responsable d'une infection ne devienne résistante en cours de traitement ; ceci afin d'adapter la prescription. La seconde est collective : il s'agit de mieux anticiper le risque d'émergence dans les populations (estimer les risques, localiser les risques)

afin de mettre rapidement en place des stratégies de prévention. Pour cela, et au-delà de ce qui a déjà été abordé au point précédent, il convient de promouvoir :

- Une recherche portant sur l'identification des mécanismes de résistance présents chez les bactéries productrices d'antibiotique ; même si ce point ne concerne que les antibiotiques "naturels",
- Des études portant sur les conditions de survenue des résistances (stress bactérien, mutation, transfert de gènes de résistance, polymorphismes génétiques déterminant l'aptitude des bactéries muter ou à donner ou recevoir du matériel génétique) en fonction des modalités d'exposition aux antibiotiques. Ces recherches doivent être mises en œuvre in vitro, in vivo (modèles expérimentaux animaux) et en population (pharmacologie-épidémiologie).

### **6. Quel est le retentissement économique et de santé publique de la résistance des bactéries aux antibiotiques ?**

Les conséquences de la résistance en termes de mortalité, de morbidité et de coût économique étant peu documentées, il est nécessaire de promouvoir des recherches portant sur ces aspects. À ce titre, les infections pulmonaires et les bactériémies nosocomiales, l'otite moyenne aiguë et les infections sur prothèse pourraient constituer des pathologies sur lesquelles il serait intéressant de travailler.

### **7. Promouvoir la recherche sur les nouvelles approches anti-infectieuses**

Le développement de nouvelles approches anti-infectieuses ne doit pas être considéré comme la seule réponse à l'évolution des résistances bactériennes. Néanmoins, et parce qu'il ne peut y avoir de solution définitive à ce problème, il est tout aussi indispensable de trouver des solutions anti-infectieuses originales et nouvelles. À ce titre, il apparaît nécessaire de promouvoir des recherches sur la vaccination, l'antipathogénicité et les approches antibiotiques qui permettraient d'agir sur les bactéries au moment et sur le site de l'infection en respectant la flore commensale du sujet. Les stratégies d'écologie microbienne (flores de barrière, "probiotiques") peuvent également contribuer à réduire l'utilisation d'anti-infectieux

Par ailleurs, promouvoir le développement de nouveaux promoteurs de croissance ainsi que l'évolution de leur efficacité pourrait permettre de répondre aux difficultés de l'arrêt de l'adjonction d'antibiotiques à faibles doses comme supplément dans l'alimentation animale.

### **8. Promouvoir la recherche sur les tests diagnostiques**

Fournir au prescripteur des outils diagnostiques dont les valeurs prédictives (positive et négative) seraient optimales (proche de 100 %) en routine permettrait certainement d'améliorer l'adéquation entre une prescription d'antibiotique et une infection authentiquement bactérienne. Il convient donc de promouvoir les recherches portant sur la mise au point et le développement de tests de diagnostics "rapides" et de détection de la résistance aux antibiotiques.

### **9. Aspects structurels et contextuels de la promotion de ces recherches**

L'évolution de la résistance bactérienne est un problème d'intérêt général dépassant les intérêts particuliers de telle ou telle molécule ou de tel ou tel industriel. Ce constat pose la question de savoir comment organiser, soutenir et financer une politique visant à promouvoir la recherche pour maîtriser l'évolution de la résistance.

Des moyens spécifiques doivent donc être mis à disposition pour ces recherches. Certaines peuvent s'intégrer dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (1998) et devraient donc faire l'objet d'un "fléchage" de la part des tutelles. Néanmoins, les recherches visant à mieux contrôler les résistances bactériennes ne peuvent être limitées à des recherches cliniques hospitalières ; aussi un appel d'offre spécifique devrait être lancé sur ces questions. Par ailleurs, certains de ces travaux pourraient trouver leur place dans la réévaluation à trois ans des médicaments et pris en compte par la Commission de Transparence de l'Agence du Médicament. À ce titre, les nouvelles quinolones constituent vraisemblablement une des classes thérapeutiques en "danger" car susceptible d'être extrêmement prescrite

dans les années à venir et ont donc un potentiel sélectionnant très élevé. Par ailleurs, il n'y a actuellement que quelques nouvelles classes thérapeutiques susceptibles d'être commercialisées dans les années à venir et il convient d'anticiper dès maintenant le suivi de leur utilisation.

Il est nécessaire d'inciter au regroupement de moyens publics, industriels, de la recherche "académique" (Hôpital - Université - Grands Instituts de Recherche) voire des organismes d'assurance maladie. Ceci permettrait de favoriser la recherche sur les nouvelles approches anti-infectieuses mais aussi de promouvoir les recherches pharmaco-épidémiologiques sur les anti-infectieux. Ce d'autant plus que ces travaux font appel à des compétences diverses et doivent être menés en parallèle.

Il faut souligner que les recherches visant à maîtriser l'évolution des résistances bactériennes doivent faire l'objet de collaborations entre les équipes de recherche (notamment Européennes). À ce titre, les moyens incitatifs français pour promouvoir ces études devraient favoriser de telles collaborations et l'émergence d'une thématique spécifique dans le prochain programme de recherche européens BIOMED. Enfin, il est indispensable que ces recherches soient promues et soutenues par l'ensemble des administrations concernées par ces questions : ministères de l'Environnement, de l'Agriculture, de la Santé, de la Recherche et de l'Industrie.

### **10. Remarques générales**

Les questions scientifiques liées à la présence de gènes de résistance dans les Organismes Génétiquement Modifiés font partie des thèmes de l'appel à propositions "Recherche Environnement Santé" du Ministère de l'Environnement. C'est pourquoi cette question n'a pas été examinée dans le cadre de ce groupe de travail.

**Annexe 3**

- Programme du séminaire du 13 janvier 1999
- Programme des ateliers

## Séminaire Surveillance et maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques

**Charenton-le-Pont - mercredi 13 janvier 1999**  
Salle du NOVOTEL - 3-5, place des Marseillais - 94 CHARENTON-LE-PONT

### Programme

#### Amphithéâtre

- 9 h 00 : INTRODUCTION**  
- J. Ménard (DGS) et J. Drucker (RNSP)
- 9 h 30 :** Programme de lutte contre la résistance bactérienne aux USA  
- D. Bell (CDC Atlanta)
- 10 h 00 :** Présentation des propositions élaborées par les trois groupes de travail :
- Surveillance de la résistance et de la consommation des antibiotiques chez l'homme et chez l'animal  
- V. Jarlier
  - Maîtrise et prévention de la résistance  
- J. Carlet et B. Régnier
  - Promotion de la recherche sur la résistance  
- D. Guillemot

**10 h 45 : PAUSE**

#### Salles A, B et C

- 11 h 00 :** Ateliers-débat en parallèle
- Surveillance
  - Maîtrise
  - Recherche

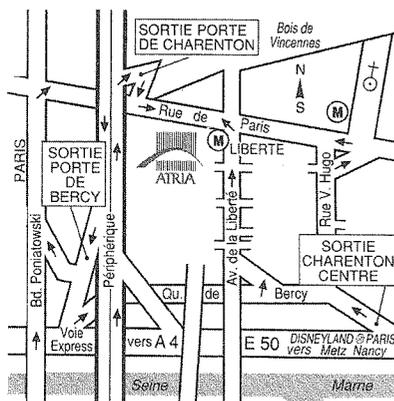
**13 h 30 : Déjeuner**

#### Amphithéâtre

- 15 h 00 :** Présentation de la synthèse des trois ateliers :
- Actions à mettre en oeuvre à court terme
  - Propositions nécessitant une réflexion plus approfondie  
- J.C. Desenclos, B. Schlemmer et P. Courvalin

#### Discussion

- 17 h 00 : CONCLUSIONS**  
- J. Drucker (RNSP)



Au pied du métro Liberté (ligne 8 Balard-Créteil)  
En voiture : à 15 mn. de l'aéroport d'Orly, à 30 mn. de Roissy Charles de Gaulle, et à 10 mn. de la gare de Lyon  
A la sortie de l'autoroute A4 ; accès par : périphérique intérieur, sortie Porte de Bercy, périphérique extérieur sortie Porte de Charenton. Parking public payant.

The "Liberté" metro station is in front of the hotel (line 8 Balard-Créteil). With your car: 15 min. away from Orly airport, 30 min. away from Roissy Charles de Gaulle's Airport, 10 min. away from Gare de Lyon station. From the A4 highway: exit Périphérique intérieur, Porte de Bercy or Périphérique extérieur, Porte de Charenton. Paying public car park.

## **Annexe 3 (suite)**

### **Atelier 1**

#### **Surveillance de la résistance bactérienne et de la consommation des antibiotiques chez l'homme et l'animal**

Président : **Mme M-H. Nicolas-Chanoine**

Modérateurs :

1. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques : **M. C-J. Soussy**
2. Surveillance de la consommation des antibiotiques chez l'homme et l'animal : **Mme C. Sermet**
3. Utilisation des données de surveillance et de consommation : **M. C. Brun-Buisson**

Rapporteur : **M. J-C Desenclos**

### **Atelier 2**

#### **Maîtrise et prévention de la résistance bactérienne**

Président : **M. P. Choutet**

Modérateurs :

1. Maîtrise de la diffusion des BMR : **M. J. Carlet**
2. Bon usage des antibiotiques à l'hôpital : **M. B. Régnier**
3. Bon usage des antibiotiques en ville : **M. R. Cohen**
4. Maîtrise de la résistance aux antibiotiques en santé animale : **M. N. Boisseau**

Rapporteur : **M. B. Schlemmer**

### **Atelier 3**

#### **Promotion de la recherche sur la résistance**

Président : **M. L. Gutmann**

Modérateurs :

1. Dynamique de transmission de la résistance : **M. A. Andremont**
2. Exposition des populations aux antibiotiques : **M. F. Taddei**
3. Nouvelles approches anti-infectieuses et tests diagnostiques : **M. R. Leclercq**
4. Industrie-recherche : **M. J-F. Desnottes**

Rapporteur : **M. P. Courvalin**

**Annexe 4**

Liste des participants

Monsieur J. ACAR	Hôpital Saint-Joseph	Service de Microbiologie	7, rue Pierre Larousse	75674 PARIS CEDEX 14
Madame V. AGID	MEMRT	Section DTA2	1, rue Descartes	75005 PARIS
Monsieur P.-Y. ALLOUCH	Centre Hospitalier de Versailles - Hôpital A. Mignot	Service d'Hygiène	177, rue de Versailles	78157 LE CHESNAY CEDEX
Monsieur J.-M. ALONSO	Institut Pasteur	Laboratoire des Neisseria	28, rue du Docteur Roux	75724 PARIS CEDEX 15
Monsieur O. AMEDEE-MANEN	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique	Directeur	88, rue de la Faisanderie	75782 PARIS CEDEX 16
Monsieur M. ARMENGAUD	Hôpital Purpan	Service des maladies Infectieuses	10, rue le Valentin	31059 TOULOUSE CEDEX
Monsieur C.-D. ARRETO				77120 COULOMMIERS
Monsieur P. ASTAGNEAU	CCLIN Paris-Nord	Institut Biomédical les Cordeliers	15/21, rue de l'École de Médecine	75006 PARIS
Monsieur C. ATTALI	Département de Médecine Générale de Créteil		4, rue Ile-de-France	91800 ÉPINAY-SOUS-SÉNART
Madame M. AUROY	Centre Hospitalier - CCLIN Sud-Est		Cour 1M	69495 PIERRE-BÉNITE CEDEX
Madame O. BAJOULET-LAUDINAT	CHU Reims	Laboratoire de Bactériologie		51082 REIMS CEDEX
Madame J. BALANDREAU	Université Claude Bernard Lyon 1	UMR CNRS 5557	43, boulevard du 11 Novembre	69622 VILLEURBANNE CEDEX
Madame L. BARIL	CCLIN Paris-Nord	Institut Santé et Développement	15/21, rue de l'École de Médecine	75006 PARIS
Monsieur B. BECQ-GIRAUDON	CHU	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	351, avenue Jacques-Cœur	BP 577 86021 POITIERS CEDEX
Monsieur D. BELL	Centers for Disease Control		1600 Clifton Road - NE MS C-12	ATLANTA GA 30333 - USA
Madame O. BELLON	CHG	Unité d'Hygiène/Biologiste Hygiéniste	Chemin des Tamaris	13616 AIX EN PROVENCE CEDEX 1
Madame BELORGEY-BISMUT	Agence du Médicament	Direction Évaluation Unité Inf. Reconn. Thérapeutiques	143/147, boulevard Anatole France	93285 SAINT-DENIS CEDEX
Madame F. BERDIN	Centre Hospitalier du Mans	Service d'Hygiène et d'Épidémiologie	194, avenue Rubillard	72037 LE MANS CEDEX
Madame N. BERTHAUD	Rhône-Poulenc Rorer - Centre de Recherche	Service Pharmacologie Antibactériens	14, quai Jules Guesde	BP 14 94403 VITRY-SUR-SEINE
Monsieur J. BEYTOUT	Hôpital de l'Hôtel-Dieu	Service des Maladies Infectieuses	Avenue Vergingetorix	63000 CLERMONT-FERRAND
Monsieur C. BILLY	RNSP		12, rue du Val d'Osne	94415 SAINT-MAURICE CEDEX
Monsieur E. BINGEN	Hôpital Robert Debré	Service de Microbiologie	48, boulevard Serrurier	75019 PARIS
Mademoiselle M.-F. BLECH	Hôpital de Hautepierre - CCLIN Est	Service d'Hygiène Hospitalière	38 niveau, bâtiment E	67098 STRASBOURG CEDEX
Madame M.-C. BONGRAND	CHU Conception		7, boulevard Baille	13005 MARSEILLE
Monsieur G. BORIES	INRA - Laboratoire des Xénobiotiques	DR1	181, chemin de Tournefeuille	BP 3 31931 TOULOUSE CEDEX 9
Madame A. BOUCHARDON	CNEVA Ploufragan	Ingénieur de Recherche	Zoopôle les Croix	BP 53 22440 PLOUFRAGAN
Madame A. BOUVET	Hôtel-Dieu	Service de Microbiologie	1, place du Parvis Notre-Dame	75181 PARIS CEDEX 04
Madame E. BOUVET	Hôpital Bichat		46, rue Henri Huchard	75018 PARIS
Monsieur P. BOUVET	Institut Pasteur	CNR Salmonella et Shigella	28, rue du Docteur Roux	75724 PARIS CEDEX 15
Monsieur J. BREUIL	Centre Hospitalier Intercommunal	laboratoire de Microbiologie	40, allée de la Source	94190 VILLENEUVE SAINT-GEORGES
Madame BRISABOIS	CNEVA	Chef d'Unité	43, rue de Dantzig	75015 PARIS
Monsieur P. BROUILLET	SNGTV-D56 Commission Qualité du Lait	Président	160, rue Charles de Gaulle	01150 LAGNIEUX
Madame I. BRUMPT	Rhône-Poulenc Rorer	RDPC-PH	20, avenue Raymond Aton	92165 ANTONY CEDEX
Monsieur F. BRUNET	Groupe Hospitalier Cochin	Service de Réanimation médicale	27, rue du Faubourg Saint-Jacques	75679 PARIS CEDEX 14
Madame F. CABANE	Direction Générale de la Santé	Bureau PH4	8, avenue de Ségur	75350 PARIS 07 SP
Monsieur C. CARBON	Hôpital Bichat-Claude Bernard	Médecine Interne	46, rue Henri Huchard	75018 PARIS
Madame I. CASIN	Hôpital Saint-Louis		1, avenue Claude Vellefaux	75475 PARIS CEDEX 10
Monsieur D. CAUET	EPICONCEPT	Système d'Information de Santé Publique	47, rue de Charenton	75012 PARIS
Madame E. CAULIN	Laboratoire Rhône-Poulenc Rorer	Département médical AIR	15, rue de la Varne	92545 MONTROUGE CEDEX

Madame E. CHACHATY	Institut Gustave Roussy	Service de Microbiologie Médicale	39, rue Camille Desmoullins	94800 VILLEJUIF
Madame A. CHALFINE	Hôpital Saint Joseph	Service d'Hygiène	165, rue Raymond Losserand	75674 PARIS CEDEX 14
Madame E. CHALLUS-DANGLA	INRA	Unité Pathogénovaire et parasitologie		37380 NOUZILLY
Madame N. CHARLIER-BRET	Agence du Médicament/Biologie médicale	Pharmacien Biologiste	143/147, boulevard Anatole France	93285 SAINT-DENIS CEDEX
Madame M. CHATON-SCHAFFNER	SANOFI Santé et Nutrition Animale	Directeur Affaires Réglementaires et Internationales	ZI de la Ballastière	BP 126 33501 LIBOURNE CEDEX
Monsieur D. CHE	Réseau National de Santé Publique	Interne	12, rue du Val d'Osne	94415 SAINT-MAURICE CEDEX
Monsieur B. CROCHET	COMSA	Médecin Conseiller Technique National	25, rue de la Ville l'Evêque	75008 PARIS
Monsieur C. CHIDJAC	C.H. de Tourcoing	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	135, rue du Président Coty	59208 TOURCOING CEDEX
Monsieur J. COGNEAU	UPMIL Centre - MG Recherche	Médecin Généraliste	3, rue des Pommiers	37170 CHAMBRAY LES TOURS
Monsieur J. COHEN	MEHRT	Section DT42	1, rue Descartes	75005 PARIS
Monsieur Y. COSTA	Centre Hospitalier	Service de Biologie	31, avenue du Général Leclerc	77405 LAGNY sur MARNE CEDEX
Monsieur J. CROIZE	CHU	Laboratoire de Bactériologie		BP 217X 38043 GRENOBLE CEDEX 9
Monsieur H. DABERNAT	Hôpital Pujan	Laboratoire de Microbiologie		31059 TOULOUSE CEDEX
Monsieur D. De MOUY	Laboratoire Claude Bernard	Biologiste	39, rue Claude Bernard	75005 PARIS
Monsieur B. DE PAZ	Club de la Communication Santé	Secrétaire Général	12, av Victor Hugo	75116 PARIS
Madame E. DELAROCQUE	RNSP	Service des Maladies Infectieuses	12, rue du Val d'Osne	94415 SAINT MAURICE CEDEX
Monsieur P. DELLAMONICA	Hôpital de l'Archevê	Animateur secteur porc	Route de St Antoine de Grestière	BP 79 06202 NICE Cedex 3
Monsieur D. DEZESCAUX	Fédération Nat. coopératives Bétaits et Viandes	INSERM U 458	49, av Grande Armée	75016 PARIS
Monsieur E. DENAMUR	Hôpital Robert Dabré	Etudes et Formation pharmacoeconomique	48, boulevard Sérurier	75935 PARIS Cedex 19
Madame C. DENIS	Agence du Médicament	Laboratoire de Bactériologie	143/147, boulevard Anatole France	93285 SAINT DENIS CEDEX
Monsieur H. DRUGEON	CHU Laennec		Boulevard Jacques Monod-St Herblain	BP 1005 44035 NANTES CEDEX 01
Madame B. DUFOUR	CNEVA-DIRECTION GENERALE		23, av Charles de Gaulle	BP 19 94701 MAISSONS ALFORT
Monsieur Ph. DUINETON	Agence du Médicament		145, boulevard Anatole France	93200 SAINT DENIS
Madame C. DUMOYER	SNIA	Direction Scientifique et Technique	41 bis, Boulevard Lator-Maubourg	75007 PARIS
Madame V. DUPUY	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire	CNEVA Expert Pharmacologie		BP 203 36302 FOUGERES CEDEX
Monsieur A. DUROCHER	ANAES	Responsable Service Recommandations	159, rue Nationale	75013 PARIS
Madame N. EL SOLH	Institut Pasteur	CNR Staphylocoques	28, rue du Dr Roux	75724 PARIS CEDEX 15
Monsieur J. ETIENNE	Faculté de Médecine Alexis Carrel	Labo bactério-virologie	CNR Legionellose	69372 LYON CEDEX 8
Monsieur J. FABRY	Centre Hospitalier Lyon-Sud-CCLIN Sud-Est	Service d'hygiène hospitalière	Pavillon 1M	69495 PIERRE BENITE
Monsieur B. FANTIN	Hôpital Beaujon	Unité de Médecine Interne-Infectiologie	100, bd du Gnl Lederc	92110 CLICHY
Monsieur B. FAROULT	Fédération Nat. Groupements Tech. Vétérinaires	Président	5, rue Mouffe	75011 PARIS
Madame C. FEILLOU	ADILVA	Laboratoire Départemental d'Analyses	Cité Administrative	BP 502 36018 CHATEAUPROUX CEDEX
Monsieur M. FELLOUS	Institut Pasteur	Unité Immunogénétique Humaine	25, rue du Dr Roux	75724 PARIS CEDEX 15
Monsieur F. FLEURETTE	Agence du Médicament	Directeur Etudes et de l'Information Pharmaco-Eco	145, boulevard Anatole France	93200 SAINT DENIS
Monsieur M. FONS	UESSD-FBI	CRJ-INRA	Bât. 440	78352 JOUY EN JOSAS CEDEX
Monsieur T. FOSSE	CHU - Hôpital Archaet 2-CCLIN Sud Est	Service Bactériologie		06202 NICE CEDEX 03
Madame M. FROMAGE	Agence du Médicament	Responsable CNO Bactériologie	143/1477 boulevard Anatole France	93285 SAINT-DENIS CEDEX
Madame A. GANTET	Réseau National de Santé Publique	Pharmacien	12, rue du Val d'Osne	94415 SAINT-MAURICE CEDEX
Monsieur M. GARRE	CHU de la Carole Blanche	Médecine Interne et des Maladies Infectieuses	Pôle 2 / Bd Tanguy Prigent	29609 BREST CEDEX

Madame C. GAUDOT	DGAL	Adjointe Sous-Directeur Santé et Protection Animale	251, rue de Vaugirard	75732	PARIS CEDEX 15
Monsieur Y. GERVAIS	MG FORM				
Monsieur J.-C. GHNASSIA	Hôpital André Mignot	Service de Microbiologie	177, rue de Versailles	78157	LE CHESNAY CEDEX
Madame D. GIRAULT	DGCCRF	Bureau D3	59, bd Vincent Auriol	75703	PARIS CEDEX 13
Monsieur J.-C. GLADIN	Produit Roche		52, Bd du Parc	92521	NEUILLY/SUR/SEINE
Monsieur S. GOTTOT	ENSP	Directeur ENS et Recherche	Avenue du Pr Léon Bernard	35043	RENNES CEDEX
Monsieur C. GRASMICK	CHG	Service de Bactériologie	335, rue du Président Wilson	46005	CAHORS CEDEX
Madame C. GRILLOT-COURVALIN	Ministère de l'Environnement	Chargée de Mission	20, avenue de Ségur	75007	PARIS
Monsieur J. GROSSET	Faculté de Médecine-Hôpital Pitié-Salpêtrière	CNR Tuberculose	47/83 Bd de l'Hôpital	75651	PARIS CEDEX 13
Monsieur F. GUIBERT	AFCV-CIAL	Délégué Technique	41 bis, boulevard de la Latour-Maubourg	75007	PARIS
Monsieur J.-F. GUILLOT	Université François Rabelais	Département de Biologie Appliquée	29, rue du Pont-Volant	37023	TOURS
Madame M. GUILLOU	DGAL	Directeur Général	251, rue de Vaugirard	75732	PARIS CEDEX 15
Madame A. GUYOMARD	CNEVA Fougères	Laboratoire des médicaments vétérinaires	BP 203	35133	FOUGERES
Monsieur J.-M. HATTOUJEL	Direction des Laboratoires et des Contrôles	Unité Biologie Médicale	143/147 boulevard Anatole France	93200	SAINT DENIS
Monsieur G. HAZEROUJQ	Pharmacie Centrale des Hôpitaux	Directeur Pharmaceutique	7, rue du Fer à Moulin	75005	PARIS
Madame B. HERBINET	DGAL	Chargé de mission alimentation animale	251, rue de Vaugirard	75732	PARIS CEDEX 15
Monsieur V. HOUDRY	Agence du Médicament		145, boulevard Anatole France	93200	SAINT DENIS
Madame J. HUCHET	Fondation Hôpital Saint Joseph	Pharmacien Chef	185, rue Raymond Losserand	78674	PARIS CEDEX 14
Madame F. ICHOU	Hoehst Marion Roussel		1, Terrasse Bellini	92910	PARIS LA DEFENSE CEDEX
Madame M.-L. JOLY-GUILLOU	Hôpital Louis Mourier	Service de Microbiologie	178, rue des Renouillers	92701	COLOMBES CEDEX
Monsieur A. KARIM	CHU Bicêtre	Laboratoire de Microbiologie	78, rue du Général Leclerc	94270	LE KREMLIN BICETRE CEDEX
Madame I. KEMPF	CNEVA	Chargée de Recherche	Zoopole - Les Croix	22440	PLOUFRAGAN
Monsieur M. KITZIS	Hôpital Beaujon	Service de Chirurgie Vasculaire et Thoracique	100, boulevard du Général Leclerc	92110	CLICHY CEDEX 01
Madame A.-M. KORINEK	Hôpital de la Pitié Salpêtrière	Service Anesthésie-Réanimation	47, boulevard de l'Hôpital	75651	PARIS CEDEX 13
Monsieur KUHN	CNAMTS	Praticien Conseil	66, avenue du Maine	75694	PARIS CEDEX 14
Monsieur J.-Y. LACUT	Hôpital Peillegrih	Service des Maladies Infectieuses	Place Amélie Raba Léon	33076	BORDEAUX CEDEX
Madame M. LAMASSOURE	Institut Pasteur	Coordination Laboratoires Référence Expertise	25/28, rue du Dr Roux	75724	PARIS CEDEX 15
Madame N. LAMBERT	Hôpital Beaujon	Service de microbiologie	100, boulevard du Général Leclerc	92118	CLICHY CEDEX
Monsieur M.-P. LAUDAT	Laboratoire de Biologie Mécale Arnaud	Bactériologiste	42, boulevard Heurteloup	37010	TOURS CEDEX
Madame A. LAVAL	Ministère de l'Economie et des Finances		59, boulevard Vincent Auroi	75703	PARIS CEDEX 13
Madame A. LAVAL	Ecole Nationale Vétérinaire	ATLAINPOLE	La Chanterre	BP 40706 44307	NANTES CEDEX 03
Monsieur A. LE COUSTUMIER	Centre Hospitalier Général	Laboratoire de microbiologie	80, avenue de la Division Leclerc	BP 249 88037	NEUFCHATEAU CEDEX
Madame R. le GOUVELLO	STERNOR		Kerfahler	56760	PENESTIN
Madame A. LE GUYADER	CHRU Pontchaillou	Pharmacien	2, rue Henri le Guilloux	35033	RENNES CEDEX 9
Monsieur G. LE LARD	DGAL	Bureau de la Pharmacie vétérinaire	251, rue de Vaugirard	75732	PARIS CEDEX 15
Madame C. LEPORT	Hôpital Bichat-Claude Bernard	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	46, rue Henri Huchard	75018	PARIS
Monsieur Ph. LESPRIT	AP-HP - Hôpital Henri Mondor	Unité d'Hygiène	51, av Maréchal de Laitre de Tassigny	94010	CRETEIL CEDEX
Monsieur L. LETRILLARD	Faculté de Médecine Saint-Antoine	INSERM U 444	27, rue Chaligny B3E	75571	PARIS CEDEX 12
Monsieur M. LIENARD	Institut National de Médecine Agricole	Directeur	8, place Foire le Roi	37000	TOURS

Madame I. LUCAS-BALUP		Avocat	12, rue Kléber	75116	PARIS
Monsieur J.-C. LUCET	Hôpital Briat-Claude Bernard	Unité d'Hygiène	46, rue Henri-Huchard	75877	PARIS CEDEX 18
Madame M. MARCOLIN	Centre Hospitalier	Chef de Service de Bactériologie	57, avenue Winston-Churchill	S.P. 6 62022	ARRAS CEDEX
Monsieur G.-P. MARTINEAU	Ecole Nationale Vétérinaire	Laboratoire de Microbiologie	23, Chemin des Capelles	31076	TOULOUSE CEDEX
Madame N. MARTY	CHU de Rangueil	Laboratoire de Médecine Interne A	1, avenue Jean Paulhes	31403	TOULOUSE CEDEX 4
Monsieur P. MASSIP	CHU de Rangueil	Laboratoire de Médecine Interne A	1, avenue Jean Paulhes	31054	TOULOUSE CEDEX
Monsieur I. MATIC	Institut Jacques Monod	Laboratoire de Mycologie	2, Place Jussieu	75251	PARIS CEDEX 05
Monsieur T. MAY	CHU de Braons	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	Tour P.L. Drouot (9è)	54500	VANDEUVRE NANCY
Monsieur P. MAZAUD	Centre Hospitalier du Mans	Service de Pharmacie	194, avenue Ruilland	72037	LE MANS CEDEX
Monsieur F. MEGRAUD	CHU Pellegrin	Laboratoire de bactériologie	56, bd de la Boissière	33076	BORDEAUX CEDEX
Madame D. MERY	Centre Hospitalier A. Grégoire	Pharmacien	1 ter, avenue de Lowendal	93105	MONTREUIL CEDEX
Madame M.-H. MONIER	Ministère de l'Agriculture	Chargée de Mission	76, chemin Boudou	75700	PARIS 07 SP
Madame V. MOQUAY-TKACZUK	ADKVA-Laboratoire Départemental Vétérinaire	Présidente	43, rue de Dantzig	BP 87 31140	AUCAMVILLE
Monsieur F. MOURY	CNEVA	Adjoint au Chef d'unité - Ingénieur	27, boulevard Jean Moulin	75015	PARIS
Monsieur J.-M. PAGES	Faculté de Médecine	Directeur de Recherche INSERM	100, route de Versailles	13385	MARSEILLE CEDEX 05
Monsieur M. PAPOT	GLAXO WELLCOME	Directeur Scientifique	Place Anelle Raba Léon	78163	MARLY LE ROI
Monsieur P. PARNEIX	CHU Pellegrin-CCLIN Sud-Ouest	Service d'hygiène hospitalière	143/147 Bd Anatole France	33000	BORDEAUX
Madame I. PELLANNE	Agence du Médicament	Médecin	104, boulevard Raymond Poincaré	93285	SAINT DENIS CEDEX
Monsieur C. PERRONNE	Hôpital Raymond Poincaré	Service des Maladies Infectieuses	27, rue du Faubourg Saint-Jacques	92380	GARCHES
Monsieur A. PHILIPPON	Hôpital Cochin	Service de Microbiologie	Via Ospedale 6	75679	PARIS CEDEX 14
Monsieur J.-C. PIFFARETTI	Istituto Cantonale Bacterioserologico	Laboratoire de bactériologie	boulevard Fleming	1-6904	LUGANO / SWITZERLAND
Monsieur P. PLESAT	CHRU Jean-Minjoz	Directeur médical	86, rue de Paris	25030	BESANCON CEDEX
Monsieur Y. PLETAN	PFIZER	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales+E159	6, esplanade Charles de Gaulle	91407	ORSAY
Madame B. POIRIER	Smithkline Beecham	Bactériologie-Virologie	10, bd Maréchal de Lattre de Tassigny	92731	NANTERRE CEDEX
Monsieur H. PORTIER	Hôpital du Bocage	Service des Maladies Infectieuses	1, avenue de Verdun	BP 1542 21034	DIJON CEDEX
Madame B. PRIEUR	C.H Emile Roux	Université di Milano	9, quai Moncoussu	94456	LIMEIL-BREVANNES CEDEX
Monsieur G. PRIVITERA	Istituto di igiene E Medicina Preventiva	Service des Maladies Infectieuses	203, Bureau de la Colline	20122	MILANO-ITALIA
Monsieur F. RAFFI	CHRU Hôtel Dieu	Département Elanco	149, rue de Bercy	BP 1005 44035	NANTES CEDEX
Monsieur P. RAOUL	Lilly France	Vétérinaire Conseil	27, Rue du Faubourg Saint-Jacques	92213	SAINT-CLOUD
Madame B. RAULT	Fédération Natl Groupements Défense Sanitaire	Institut de Rhumatologie	13, rue Jean Jaures	75595	PARIS CEDEX 12
Monsieur P. RAVAUD	Centre Hospitalier Cochin	Direction Médicale	41 bis, boulevard de Latour-Maubourg	75679	PARIS CEDEX 14
Madame S. RAVOIRE	Laboratoire Bayer Pharma	Secrétaire Générale	66, avenue du Maine	92807	PUTEAU
Madame J. RIBAUT	SYNPA	Pharmacien Conseil	1, Terrasse Bellini	75007	PARIS
Madame M. RICATTE	CNAMTS	Directeur Division Opérationnelle	125, route de Salingrad	75694	PARIS CEDEX 14
Monsieur Ph. ROBERT-GORSSE	Hoechst Marion Roussel	Service des Maladies Infectieuses	28, rue du Docteur Roux	92910	PARIS LA DÉFENSE CEDEX
Monsieur M. ROBINEAU	Hôpital Avicenne	Laboratoire des Listeria	Relations Internationales	93000	BOBIGNY
Madame J. ROCOURT	Institut Pasteur	CNEVA	66, avenue du Maine	75724	PARIS CEDEX 15
Madame B. ROSTEL	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire	Médecin Conseil National Adjoint		BP 203 35302	FOUGERES CEDEX
Monsieur A. ROUSSEAU	CNAMTS			75694	PARIS CEDEX 14

Monsieur M. ROUSSEL-DELVALLEZ	CHRU	Laboratoire de Bactériologie	boulevard du Pr. J. Lecterq	59037	LILLE CEDEX
Monsieur E. ROYER	Institut Technique du Porc	Ingénieur	34, boulevard de la Gare	31500	TOULOUSE
Monsieur W. ROZENBAUM	Hôpital Rothschild	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	33, boulevard de Picpus	75571	PARIS CEDEX 12
Monsieur Y. RUGRAFF	Institut Technique du Porc	Vétérinaire	La Motte au Vicomte	BP 3 35651	LE RHEU CEDEX
Madame D. SALMON-CERON	Centre Hospitalier Cochin	Service de Médecine Interne (CLIN)	27, rue du Faubourg Saint-Jacques	75679	PARIS CEDEX 14
Monsieur F. SARKOZY	Hoecit Marion Rousset	Service d'hygiène hospitalière	1, Terrasse Bellini	92910	PARIS LA DÉFENSE CEDEX
Madame A. SAVEY	Centre hospitalier Lyon-Sud-CCLIN Sud-Est	Service d'hygiène hospitalière	Pavillon M1	69310	PIERRE-BENITE
Monsieur P. SEDNAOUI	Institut Alfred Fournier	Commission des Antibiotiques	25, boulevard Saint-Jacques	75680	PARIS CEDEX 14
Monsieur A. SERMET	Hôpital Sainte Anne	Commission des Antibiotiques	1, rue Cabanis	75014	PARIS
Madame D. SIMONIN	Centre Hospitalier du Mans	Service de Réanimation Médicale	194, avenue Rubillard	72037	LE MANS CEDEX
Monsieur J.-P. STAHL	CHU	Service des Maladies Infectieuses	BP 217X	38043	GRENOBLE CEDEX 09
Monsieur D. TALON	CHU Jean Mermoz	Service Hygiène Hospitalière	Boulevard Fleming	25030	BESANCON CEDEX
Monsieur R. TEYSSOU	Hôpital Val de Grâce	Service Bactériologie	74, boulevard Port Royal	75230	PARIS CEDEX 05
Madame THOMAS	VETOQUINOL	Chef de Projet	38, rue du Chêne Sainte Anne	BP 189 70204	LURE CEDEX
Monsieur M. TIGAUD	Centre Hospitalier de la Croix Rousse	Service de Bactériologie	103, Grande-rue de la Croix-Rousse	69317	LYON CEDEX 4
Monsieur J. TOULOUSE	Ordre National des Médecins	Conseil National de l'Ordre	180, boulevard Hausmann	75389	PARIS CEDEX 08
Monsieur J. TOUREAU	Hôpital Sainte Anne	Cellule d'Hygiène Laboratoire de bactériologie	1, rue Cabanis	75674	PARIS CEDEX 14
Madame A. TRINH	Rhône-Poulenc Rorer	Programme Antibactérien	14, quai Jules Guesde	BP 14 94403	VITRY-SUR-SEINE CEDEX
Madame V. VAILLANT	RNSP	Unité Maladies Infectieuses	12, rue du Val d'Osne	94415	SAINT-MAURICE CEDEX
Monsieur E. VANDELE	Editions Point Vétérinaire	Rédacteur en chef	11, mail des Gauthiers	44470	CARQUEFOU
Madame A.-M. VANELLE	DGAL	Adjointe Sous-E69 Directeur hygiène alimentaire+E55	251, rue de Vaugirard	75732	PARIS CEDEX 15
Monsieur P. VANHEMS	Centre hospitalier Lyon-Sud-CCLIN Sud-Est	Service d'hygiène hospitalière	Pavillon M1	69310	PIERRE-BENITE
Madame C. VARACHE	Centre Hospitalier du Mans	Service de Microbiologie	194, avenue Rubillard	72037	LE MANS CEDEX
Madame V. VERNET-GARNIER	CHU Robert Debré-ANAES	Laboratoire de Bactériologie	27, rue du Clou dans le Fer	51092	REIMS CEDEX
Monsieur J.-P. VERQUIN	Laboratoire de Biologie Médicale Gillard	Chef de service	66, avenue du Maître	51100	REIMS
Monsieur VIBET	CNAMTSIENSIM	Médecin Conseil	46, rue Henri Huchard	75877	PARIS CEDEX 14
Monsieur J.-L. VILDE	Hôpital Bichat-Claude Bernard	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	28, rue du Docteur Roux	75724	PARIS CEDEX 15
Madame V. VINCENT	Institut Pasteur	CNR Mycobactéries	118, rue de Narbonne	31062	TOULOUSE
Monsieur J.-P. ZALTA	Institut de Biologie Cellulaire et Génétique	CNR			

## Annexe 5

Recommandations du colloque "The Microbial Threat". Copenhague, septembre 1998

### The Copenhagen Recommendations

"Conclusions of Responding the European Union Conference on The Microbial Threat"

#### *The implications for human health of the increasing resistance of micro-organism to antimicrobial agents*

Resistance to antimicrobial agents is a major public health problem in Europe.

International spread of microorganisms means that resistance to antimicrobial agents can no longer be regarded as a national problem. It is a European and global problem and requires a common strategy.

Antimicrobial resistance among microorganisms that cause disease in the community and in hospital is leading to increased deaths, illness, and costs. The full extent of the problem is, however, not yet known.

All antimicrobial drugs can select microorganisms that are resistant.

There is an established but complex relation between the consumption of antimicrobial agents and the prevalence of drug resistance in microorganisms.

Dissemination of resistant microorganisms occurs both in hospital and the community. The major route of transmission of resistant microorganisms from animals to man is through the food chain.

Pharmaceutical companies are making great efforts to develop new antimicrobial agents and ways of countering infectious disease, and they should be encouraged to continue this important work. But such innovations cannot be expected to solve the problems in the near future. It is thus essential to introduce policies on the rational use of antimicrobials to avoid further increases in resistance.

#### *The need for surveillance of microorganisms resistant to antimicrobial agents*

Good quality data on resistant microorganisms are essential to underpin effective interventions to counter the problem of resistance and for developing guidelines on the prescribing of antimicrobial drugs. Such data must be clinically and epidemiologically relevant.

The conference advocates setting up an European surveillance system of antimicrobial resistance based on national systems. These systems must collect data on trends in antimicrobial resistance in bacteria of animal and human origin. Medical and veterinary collaboration will be essential. These systems should be coordinated within the European Union.

Effective European surveillance must have the agreement and active involvement of all the participants.

#### *The need to collect data on the supply and consumption of antimicrobial agents*

Collection of information about national supply of antimicrobial agents shows changes over time and differences among countries. These data are important triggers for investigation and action.

Evaluation of the benefits and risks of antimicrobial agents depends on collecting detailed information about their consumption by animals and humans and their use in aquaculture and horticulture.

Every member state should be able to collect national data on the supply and consumption of antimicrobial agents. They should collect data on dispensing of antimicrobial agents by community and hospital pharmacies. Data should also be collected on antimicrobial agents used to treat animals (by species) and for growth promotion.

Collation of data to compare practices among countries will not occur unless there is clear European Union strategy for ensuring transparency and comparability between national databases.

A central strategy is also required to develop a multinational database.

Research information should be collected on the consumption of antimicrobial agents by specific patients, including why they were prescribed the agents. This information is essential for analysis of good clinical practice. Those setting up these research databases need political and financial support.

### ***Encouraging good practice in the use of antimicrobial agents***

Educational initiatives for both health professionals (human and animal) and the general public are of major importance for improving the use of antimicrobial agents.

Antimicrobials for therapeutic use should be prescription-only medicines and so should not be advertised to the public.

Antimicrobial teams (including clinical microbiologists, infectious disease specialists, and other appropriate specialists) should be introduced in every hospital. They should have the authority to modify antimicrobial prescriptions of individual clinicians in accordance with locally accepted guidelines, always taking account of the needs of the patient. Clinicians should be given an opportunity to approve the remit and recommendations of the teams. The teams should also cover the community, including nursing homes and other residential institutions, and the primary/secondary care interface. Feedback should be provided to clinicians.

Guidelines for appropriate antimicrobial usage should be introduced in all aspects of both medical and veterinary practice.

The conference noted that most guidelines on antimicrobial usage say what should not be done rather than what should be done. A preliminary attempt was thus made to define good practice. What follows must be developed, but it is worth sharing -. Treatment should be limited to bacterial infections, using anti-biotics directed against the causative agent, given in optimal dosage, dosage intervals and length of treatment with steps taken to ensure maximum patient concordance with the treatment regimen, and only

when the benefit of the treatment outweighs the individual and global risks.

Steps must be taken to increase access to diagnostic testing for patients with infections, and the range of tests needs to be improved.

Most of those at the conference considered the use of antimicrobials for growth promotion was not justified and that it was essential to have a systematic approach towards replacing growth promoting antimicrobials with safer non-antimicrobial alternatives including better farming practice. Others thought that it was essential to conduct a full risk assessment before taking any further decisions.

### ***The need for research to counter the problem of antimicrobial resistance***

There is an urgent need to implement research programmes aimed at a better understanding and control of antimicrobial resistance. These should examine the effect and cost effectiveness of interventions to control antimicrobial resistance in humans and animals.

Priority should be given to studies on :

- The effects of antimicrobial resistance on human disease
- The optimal use of antimicrobial agents in humans and animals to minimise the risk of microorganisms developing resistance
- The precise effect of antimicrobial agents used for purposes other than treating or preventing infection in humans
  - Criteria to define better clinical diagnoses in patients with infections, algorithms for patient management and assessment of clinical outcome
  - Prescribing behaviour of doctors and compliance of patients with treatment
  - Ecological modification driven by antimicrobial agents on normal microbial populations in humans and animals
  - Novel principles for treating or preventing infections in humans and animals.

The European Union, member states, and national research councils should make coordinated research on antimicrobial resistance a high priority. A multidisciplinary scientific committee should be created at European level to direct and evaluate the research efforts.

### ***Recommendations***

- The European Union and member states must recognise that antimicrobial resistance is a major European and global problem.
  
- Pharmaceutical companies should be encouraged to develop new antimicrobial agents, but these will not solve the problem in the near future.
  
- The European Union and member states should set up a European surveillance system of antimicrobial resistance.
  
- The European Union and member states need to collect data on the supply and consumption of antimicrobial agents.
  
- The European Union and member states should encourage the adoption of a wide range of measures to promote prudent use of antimicrobial agents.
  
- The European Union, member states, and national research councils should make coordinated research on antimicrobial resistance a high priority.
  
- A way should be found to review progress with these recommendations and proposals.